



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

REFLUXO GASTROESOFÁGICO E AS CONSEQUÊNCIAS ORAIS

Trabalho submetido por
Romain Onderberg
para a obtenção de grau de Mestre em Medicina Dentária

Junho 2017



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

REFLUXO GASTROESOFÁGICO E AS CONSEQUÊNCIAS ORAIS

Trabalho submetido por
Romain Onderberg
para a obtenção de grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor José Silva Marques

Junho 2017

Agradecimentos

Agora que estou a finalizar uma grande etapa da minha vida académica gostaria de deixar o meu eterno agradecimento aos que fizeram parte desta aventura

Ao Professor Doutor Paulo Mauricio pelo todo apoio dado para integrar todos os franceses na faculdade e por ter acompanhado todo o nosso percurso

Ao meu orientador, Professor Doutor José Silva Marques, pela sua ajuda, apoio, disponibilidade e paciência na elaboração deste trabalho final. Muito obrigado por toda a orientação

A todos os docentes que com sua sabedoria e interesse permitem a formação de novos profissionais

Ao meu família; sei que ia ficar orgulhoso e feliz por ter conseguido chegar até aqui

Aos Melissa, Christine, Anissa, Martin, Jeremy, Kevin, Eliot, Sarah por todo o apoio, por acreditarem sempre em mim e por todos os bons momentos que passámos juntos

a todos um sincero obrigado

Resumo

Introdução: O medico dentista é parte da equipa clinica capaz de tratar a doença do refluxo gastro esofagico (DRGE). Atua no diagnostico geral e na terapeutica das afeções orais que a doença provoca. A DRGE tem como principal causa o contacto prolongado não fisiologico do conteudo gastrico e duodenal com as mucosas do tubo digestivo alto até a mucosa oral, correndo muitas vezes também aspectos sinérgicos como a presença de infecções fúngicas, comprometimento imunologico ou alterações psicológicas como o stress.

Objetivo: O objectivo deste trabalho é descrever a doença do refluxo gastro esofágico, o seu mecanismo e as suas causas principais, determinar a relação com o sistema fisiológico e patológico do individuo, os fatores de risco, complicações, tratamentos e alterações provocadas. Com particular enfoque nas lesões orais, pretende-se abordar de forma clara os sinais e sintomas da DRGE.

Materiais e Métodos: Para a realização deste trabalho foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados digitais *Pubmed*, *B-on*, *Science Direct* e *Medline* dos últimos 40 anos, em língua Francesa, Portuguesa e Inglesa. A bibliografia dos artigos encontrados foi também revista, de forma a encontrar informação adicional de relevância.

Conclusão: O refluxo gastro esofágico é uma doença relativamente comum que possui vários sintomas, identificáveis e com necessidade de prevenção. Aspectos como uma boa higiene oral, ou um estilo de vida saudavel juntamente com uma alimentação equilibrada e adaptada a doença são de extrema importancia. O tratamento assume varias opcoes, incluindo opcoes cirurgicas, e a terapeutica buco dentaria pode ser uma necessidade.

Palavras-chave: Refluxo gastro-esofágico; Refluxo Acido; Adenocarcinoma; Barret.

Abstract

Introduction: The dentist is part of a clinical team capable of treating gastroesophageal reflux disease (GERD). They work on the general diagnosis of the disease and in its treatments. The main cause of the GERD is the prolonged non-physiological contact of the gastric and duodenal contents with the mucous membranes of the upper digestive tract, often related to aspects such as the presence of fungal infections, impairment of immuno-digestion or psychological changes such as stress.

Objective: The objective of this work is to describe the gastroesophageal reflux disease and its main causes, the relationship with the physiological and pathological system of the individual, the risk factors, complications, treatments and alterations caused by this disease. Particularly on oral lesions, it is intended to clearly address the signs and symptoms of GERD.

Materials and Methods: To the execution of this review, researches were made in the digital databases *Pubmed*, *B-on*, *Science Direct* and *Medline* of the last 40 years, in French, Portuguese and English languages. The articles found were later reviewed to find additional information in their references.

Conclusion: Gastroesophageal reflux disease is a relatively common disease that has several symptoms, which are identifiable and preventable. However, it is necessary to have a good oral hygiene, as well as a healthy lifestyle and good eating habits. The treatments are varied and suitable for each case, ranging from a simple change in daily habits to surgical treatments.

Keys-Words : Reflux gastroesophagus ; Acid Reflux ; Adenocarcinoma ; Barretts

Resume

Introduction : Le dentiste fait partie d'une équipe capable de soigner la maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO). Ils travaillent sur le diagnostic général de la maladie et de leurs traitements. La principale cause de la maladie du reflux gastro-œsophagien est le contact non physiologique, prolongé du contenu gastrique et duodénal, avec les membranes du tube digestif supérieur. Cette maladie est souvent liée à des aspects tels que la présence d'infections fongiques, d'altération immuno-digestion ou psychologiques, tels que le stress.

Objectif : L'objectif de ce travail est de décrire la maladie du reflux gastro-œsophagien et ses causes principales. La relation avec le système physiologique et pathologique de l'individu, les facteurs de risques, les complications, les traitements et les altérations causées par la maladie. Plus particulièrement sur les manifestations orales, les signes et les symptômes du RGO.

Matériel et méthodes : Les recherches ont été effectuées dans les bases de données numériques Pubmed, B-on, ScienceDirect et Medline depuis les 40 dernières années, en Français, en Portugais et en Anglais. Les articles trouvés ont ensuite été examinés afin de trouver des informations supplémentaires dans leurs références.

Conclusion : la maladie de reflux gastro-œsophagien est une maladie relativement commune qui présente plusieurs symptômes, identifiables et évitables. Cependant, il est important d'avoir une bonne hygiène bucco-dentaire, ainsi que un mode de vie sain et de bonnes habitudes alimentaires. Les traitements sont variés et adaptés à chaque cas, allant d'un simple changement dans les habitudes quotidiennes aux traitements chirurgicaux.

Mots-clés : Reflux gastro-œsophagien ; Reflux acide ; adénocarcinome ; Barrets

Índice Geral

1 – Introdução	11
2 - Desenvolvimento	14
2.1 Definição	14
2.2 Prevalência.....	15
2.3 Anatomia do esófago e estômago	16
2.4 Histologia do esófago e do estômago	19
2.5 Consequências do Refluxo gastroesofágico	20
2.6 Fisiologia	22
2.7 Fisiopatologia.....	25
2.8 Sinais Clínicos.....	29
2.8.1 Sinais Típicos.....	29
2.8.2 Sinais atípicos	31
2.8 Factores de risco.....	34
2.9 Tratamento	43
2.9.1 Tratamento medicamentos.....	44
2.9.2 Tratamento cirúrgico.....	45
2.10 Complicações	46
2.10.1 Úlceras esofágicas.....	46
2.10.2 Estenose péptica	47
2.10.3 Esófago de Barrett	48
2.10.4 Adenocarcinoma do esófago.....	50
2.11 Alterações e doenças da mucosa	53
2.11.1 Níveis de mucosa	53
2.11.2 Erosão.....	55
2.11.3 Diagnostico diferencial	59
2.11.4 Consequências	61
3 - Discussão	64
4 - Conclusão	67
5 - Perspectivas Futura	68
6 - Bibliografia.....	71

Índice de Figuras

Figura 1: Adaptado de: esofagite Erosiva (DRE) (Parasa & Sharma, 2013).....	15
Figura 2 : Adaptado de: anatomia descritiva do esófago (Netter, 1989)	16
Figura 3: Adaptado de: anatomia do estômago e endoscopia (Netter, 1989)	18
Figura 4: Endoscopia do Estomago Cortesia do Professor Jorge Da Fonseca	18
Figura 5: Adaptado de: secção transversal do esófago (Atlas de Histología Vegetal y Animal, U. Vigo 2015)	19
Figura 6: Adaptado de: epitélio do estômago (Banks, 1992).....	20
Figura 7: Adaptado de: hiperplasia das células do epitélio (Silva et al., 2001)	21
Figura 8: Adaptado de: movimento peristaltismo.....	23
Figura 9: Adaptado de: mecanismo do esfíncter inferior de esófago http://www.gastrovideo.com.br/novo/hiato_refluxo.php	28
Figura 10 Adaptado de: manifestações atípicas extra-orais do DRGE (Molckhou, 2005)	31
Figura 11: Adaptado de: hérnia Hiatal deslizante (tipo 1) http://hepatoweb.com/anatomobase/images/oesophage9.jpeg	35
Figura 12: Adaptado de: hérnia Hiatal por rolamento (tipo 2) http://hepatoweb.com/anatomobase/images/oesophage8.jpeg	36
Figura 13: Adaptado de: esophagite ulcerativa (Molckhou, 2005).	47
Figura 14: Adaptado de: estenose peptica ulcerativa (Parasa & Sharma, 2013).	48
Figura 15: Adaptado de: estenose péptica do esófago inferior	48
Figura 16: Adaptado de: epitélio escamoso é substituído por um epitélio cilíndrico (EB) (Parasa & Sharma, 2013).	49
Figura 17: Adaptado de: esofago de Barrett (Crews et al., 2016).....	50
Figura 18: Adaptado de: carcinomas escamosos esofagicos (Corredine, Bortniker, & Birk, 2016).	51
Figura 19: Adaptado de: adenocarcinoma do esófago	52
Figura 20: Adaptado de: manifestacoes intra oral da DRGE (Di Fede et al., 2008). ..	55
Figura 21: Adaptado de: superfície palatina dos dentes anteriores maxilares de um paciente bulímico com esmalte dissolvido devido à erosão (Daley & Armstrong, 2007).	57
Figura 22: Adaptado de: erosao dentaria, face vestibular (Barron et al., 2003).	58

Figura 23: Adaptado de: erosão da face palatina (Silva et al., 2001).	59
Figura 24: Adaptado de: abfração dentária	
http://www.studiodentaire.com/conditions/fr/abfraction.php	60
Figura 25: Erosao dentaria Cortesia do Professor Ana Vieira	61
Figura 26: Adaptado de: diminuição da dimensao vertical por causo do reducao do esmalte (Jaeggi, Grüninger, & Lussi, 2006).	62

Lista de Abreviaturas

DRGE	Doença do Refluxo Gastro-Esofágico
RGE	Refluxo Gastro-Esofágico
DRNE	Doença do Refluxo Não Erosiva
ACE	Adenocarcionoma Esofágico
DM	Diabetes Mellitus
EB	Esófago de Barrets
CEE	Carcinoma Escamoso Esofágico
CE	Cancro Esofágico
ACG	Adenocarcionoma Cárdia Gastrica
EEI	Esfíncter do Esófago Inferior
HRVA	Hiper-Reactividade Ventilatoria Alta
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
CagA+	<i>Cytotoxin-associated gene A</i>
IM	<i>Intestinal Metaplasia</i>
DRE	<i>Doença de Refluxo Erosivo</i>
HPV	<i>Virus do Papiloma Humano</i>
GI	Gastrointestinais

1 – Introdução

A cavidade oral é um sistema onde muitas doenças ou patologias gastrointestinais se manifestam através de alterações ou sinais identificáveis pelo médico dentista. A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) caracteriza-se por sinais e sintomas esofágicos típicos, mas também por algumas manifestações extraesofágicas; incluído bucais (Daley & Armstrong, 2007).

A incidência da doença tende a aumentar em todo o Mundo, podendo afetar a qualidade de vida dos pacientes. Para facilitar o diagnóstico bem como a abordagem e tratamento, foi criada uma definição e classificação aceita da DRGE, denominada a “Definição e Classificação de Montreal da Doença do Refluxo Gastroesofágico”. Este pretende caracterizar todos os sinais e sintomas possíveis, desde manifestações esofágicas típicas a uma variedade de sintomas atípicos (Daley & Armstrong, 2007; Savarino et al., 2017; Vakil, van Zanten, Kahrilas, Dent, & Jones, 2006).

A regurgitação ácida, a pirose e dor no peito de caráter não específico podem ser indicadores da DRGE. As manifestações extraesofágicas englobam muitas vezes o sistema respiratório (em particular a árvore brônquica) bem como problemas ao nível ocular ou nasal (Farrokhi & Vaezi, 2007).

A DRGE classifica-se em três grupos: DRNE (doença do refluxo não erosiva, ou seja, sintomático mas sem esofagite, DRGE com esofagite erosiva e DRGE com esôfago de Barrett; no entanto, esta divisão apenas pode ser estabelecida após a realização de uma endoscopia. Caso não haja qualquer prevenção ou tratamento, a progressão da doença causará alterações clínicas, podendo correlacionar-se com o aparecimento de adenocarcinoma esofágico (Vakil et al., 2006; Vesper et al., 2008).

A incompetência do esfíncter esofágico inferior pode ser uma causa do refluxo, ou seja, a diminuição na pressão criada ao nível do mesmo, originando-se relaxamento transiente e refluxo do conteúdo gástrico pelo esôfago até à cavidade oral. O refluxo pode acontecer normalmente em pequenas quantidades, sendo considerado

fisiológico. Se o tempo a que estes tecidos estão expostos a um pH <4 aumentar, o refluxo é considerado patológico (Vakil et al., 2006).

Na cavidade oral, são varias as lesões relacionadas com esta patologia, não só a erosão dentária, mas também a abfração, a abrasão, o bruxismo. O stress, obesidade e uma baixa higiene oral também terao influencia. A erosão dentária em si mesma é uma consequência tardia que vai depender do tempo de exposição ao ácido (existindo necessidade de um contacto prolongado e regular para que esta se verifique). Quando causada pelo refluxo gastro esofágico exhibe um padrão característico. Ao ocorrer o refluxo, o conteúdo gástrico passa pelo dorso do terço posterior da língua atingindo as superfícies palatinas dos molares e dentes anteriores do maxilar superior, afetando, também, as faces vestibulares dos molares inferiores (Cengiz, Cengiz, & Saraç, 2009; Holbrook, Furuholm, Gudmundsson, Theodórs, & Meurman, 2009).

Relativamente aos tecidos moles da cavidade oral, como palato duro, palato mole e úvula: a presença de eritema inicial deve-se ao contacto direto e continuado com o conteúdo gástrico regurgitado. Disfagia, xerostomia, sensação de queimadura na cavidade oral e halitose são outras complicações orais também relatadas (Di Fede et al., 2008).

No diagnostico primário, a doença pode ser identificada através do questionário da história clínica. Caracterizações mais avançadas requerem exames auxiliares de diagnóstico, como a endoscopia, exames radiográficos com utilização de contraste ou medição do pH e pressão ao nível do esfíncter esofágico inferior por catéter - manometria esofágica (Vesper et al., 2008).

Fisiopatologicamente, a DRGE é complexa e para que esta tenha uma evolução é necessário a regurgitação continuada da secreção gástrica e duodenal juntamente com a ineficácia da barreira anti refluxo e anormalidades nos mecanismos de defesa esofágicos. Desde a inflamação da mucosa, com libertação de mediadores inflamatórios e pro-inflamatórios à infiltração de células imunes no epitélio, a génese desta condição é multifatorial. Episódios frequentes de relaxamento do esfíncter esofágico inferior contribuem para o desenvolvimento da DRGE e pode ter a sua

origem numa hérnia do hiato esofágico, obesidade e incompetência do esfíncter (Rieder, Biancani, Harnett, Yerian, & Falk, 2010)

2 - Desenvolvimento

2.1 Definição

Existem varias definições ainda vigentes e até historicas para defenir esta doença, porém, para facilitar o diagnóstico bem como a abordagem e tratamento, foi criada uma definição e classificação aceite da DRGE, denominada a “Definição e Classificação de Montreal da Doença do Refluxo Gastro Esofágico”. Segundo esta definição, a DRGE é diagnosticada quando o refluxo do conteúdo do estômago provoca sintomas e/ ou complicações problemáticas, como a esofagite de refluxo, estenose, esôfago de Barrett ou adenocarcinoma esofágico, e a doença é subclassificada em síndromes esofágicas ou extra-esofágicas. Esta classificação também pretende caracterizar todos os sinais e sintomas possiveis, desde manifestações esofágicas típicas a uma variedade de sintomas atípicos (Daley & Armstrong, 2007; Vakil et al., 2006; Xiao-Meng, Jia-Cheng, Ying, & Lin, 2015).

Há dois fenótipos de DRGE, que é doença de refluxo erosivo (DRE) e refluxo não erosivo (DRNE). A doença de refluxo não erosiva (DRNE) é definida como a presença dos sintomas clássicos de refluxo gastro-esofágico (DRGE) sem lesão da mucosa esofágica. As diferenças podem ser observadas através da endoscopia da doença do refluxo gastro esofágico (DRGE), e é definida como relaxamento muscular involuntário do esfíncter esofágico superior, o que permite que o ácido refluxado se mova para cima através do esôfago na cavidade oral (Bartlett, Evans, & Smith, 1997; Oh, 2016; Savarino et al., 2017). Em 1935, Winklestein foi o primeiro a descrever a doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) (Gordon, Kang, Neild, & Maxwell, 2004; Kim & Lee, 2017).

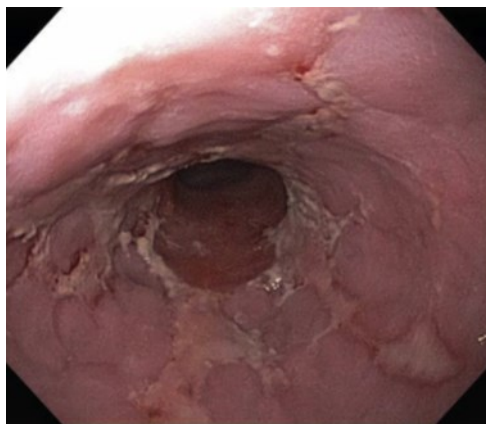


Figura 1: Adaptado de: esofagite Erosiva (DRE) (Parasa & Sharma, 2013)

2.2 Prevalência

DRGE é um dos distúrbios gastrointestinais (GI) mais comuns e com maior cronicidade (El-Serag, Sweet, Winchester, & Dent, 2014).

A DRGE apresenta um atingimento crescente da população, sobretudo nos países desenvolvidos eventualment relacionada com obesidade e modificações nos padrões alimentares (H.-K. Jung, 2011).

De acordo com Robert. Barron e colaboradores, a prevalência de doença de refluxo gastro-esofágico varia de 6% a 10%, embora 60% da população diga sofrer de sensação de queimadura no estômago. A DRGE é frequentemente associada à dieta e 60% dos indivíduos refere que já sofreu desta doença em algum momento da sua vida. A prevalência é de cerca de 10% a 20% nos países ocidentais, no entanto na Ásia existe menor prevalência. Contudo, estudos recentes têm mostrado um aumento da doença nos países asiáticos (Barron, Carmichael, Marcon, & Sándor, 2003; Bartlett et al., 1997; Oh, 2016)

El-Serag et al., (2014) realizou vários estudos para determinar a prevalência de DRGE. As conclusões provaram que a doença está presente em todo o mundo, não sendo identificada uma grande variação geográfica. A prevalência de DRGE foi de 18% a 27% na América do Norte, de 8,8% a 25,9% na Europa, 11,6% na Austrália e

23% na América do Sul. Apenas os países asiáticos apresentam uma prevalência DRGE abaixo de 10%.

2.3 Anatomia do esôfago e estômago

O esôfago é um órgão que se estende da faringe ao estômago. Este órgão localiza-se entre a 6ª vértebra cervical e a 12ª vértebra torácica. Mede aproximadamente 24-30 cm, dependendo da idade e do sexo do indivíduo. O músculo cricofaríngeo está inserido na parte superior do esôfago e na parte inferior encontrar-se o esfíncter do estômago, chamado de cárdia (Thompson, 1992).

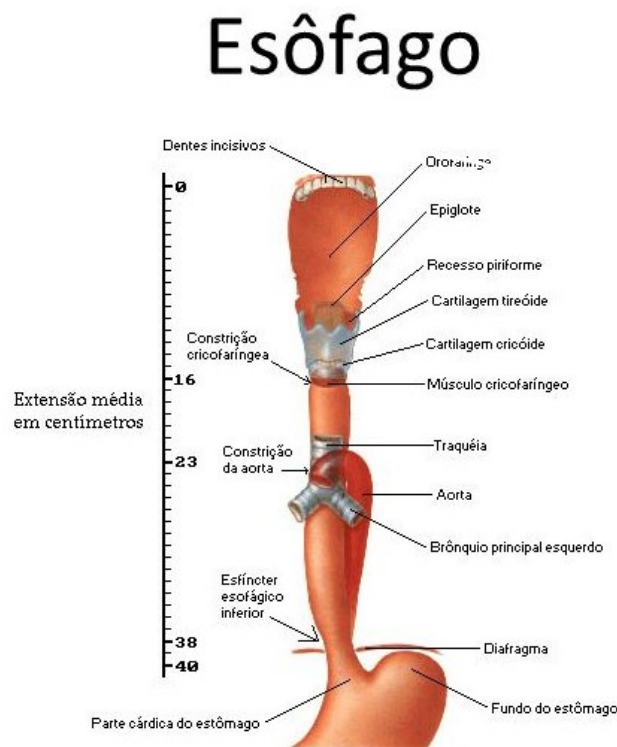


Figura 2 : Adaptado de: anatomia descritiva do esôfago (Netter, 1989)

Anatomicamente, o esôfago é constituído por 4 partes principais: a primeira é o esfíncter superior do esôfago, localiza-se perto da 6ª vértebra e mede cerca de 3 cm de comprimento; o esôfago cervical, que se localiza entre a epinal medula e a traqueia; o esôfago torácico, que se estende de T1 para o hiato esofágico e a última parte é a parte abdominal do esôfago. Esta parte abdominal estende-se até o esfíncter inferior. Este esfíncter inferior do esôfago desempenha um papel importante na doença gastro-esofágica e tem um papel importante na prevenção de regurgitação de

ácido gástrico do estômago para o esôfago, sendo importante também na deglutição, nomeadamente para permitir a passagem de alimentos (Thompson, 1992).

O corpo do esôfago possui músculo liso que funciona com movimento peristáltico, é innervado pelo nervo vago e pelo plexo intrínseco. A membrana freno-esofágica faz a ligação da extremidade distal do esôfago ao diafragma (Gordon et al., 2004).

A cavidade abdominal humana pode ser dividida do ponto de vista descritivo em 9 partes, das quais o estômago está localizado no quadrante superior esquerdo, abaixo do diafragma e baço. O estômago tem 2 funções principais, decompor os alimentos ingeridos e secretar ácido clorídrico. O estômago contém enzimas, como a pepsina, que ajudam na fase inicial da digestão. Pode conter até 150 ml de volume (Thompson, 1992).

O estômago é dividido em 5 partes.

1. O mais proximal: a distal da junção gastro-esofágica, denominado de cárdia
2. A parte mais superior, chamada de fundo
3. 2/3 proximal é chamado de corpo
4. O 1/3 distal denominado de antro
5. E por último, o esfíncter do estômago é chamado piloro

A secreção do suco gástrico é feita principalmente pelo corpo do estômago e pelo fundo. O antro pilórico é um esfíncter muscular que desempenha um papel na mistura e aperto do conteúdo gástrico e evacuação do duodeno. Quando o estômago recebe o bolo alimentar, secreta sucos gástricos para ajudar a digerir o bolo, este bolo juntamente com os sucos gástricos é chamado de quimo. Este quimo começa a ser digerido por enzimas. O quimo ácido é libertado em 1 ml a 2 ml no duodeno através do esfíncter pilórico. O ângulo formado pela curva do esôfago e do estômago é chamado de ângulo de His. Este ângulo e o diafragma constituem um obstáculo importante para a doença gastro esofágica (Thompson, 1992).

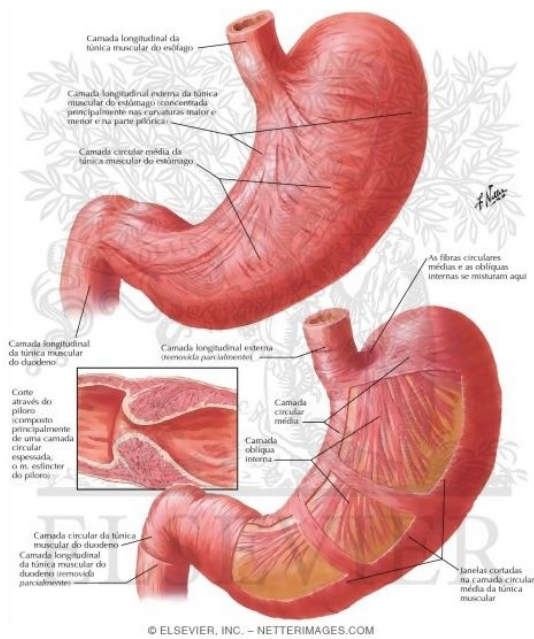


Figura 3: Adaptado de: anatomia do estômago e endoscopia (Netter, 1989)



Figura 4: Endoscopia do Estomago Cortesia do Professor Jorge Da Fonseca

2.4 Histologia do esôfago e do estômago

O esôfago é constituído por 4 camadas principais. A primeira camada também chamada de mucosa, tem um epitélio estratificado não queratinizado; a segunda é uma lâmina própria onde existe tecido conjuntivo, células imunitárias, com os linfócitos, células nervosas, Plexo de Meissner e células sanguíneas. Também contém camadas de músculo liso na *muscularis mucosa*. Sob a mucosa, encontra-se a submucosa que contém glândulas esofágicas, que secreta muco e conteúdo seroso (Thompson, 1992).

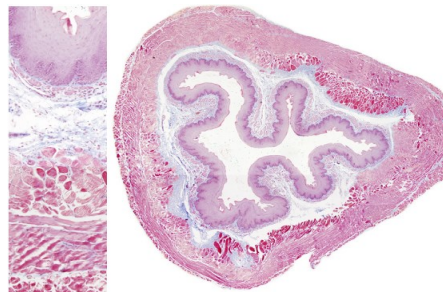


Figura 5: Adaptado de: secção transversal do esôfago (Atlas de Histología Vegetal y Animal, U. Vigo 2015)

No terço superior do esôfago, ambas as camadas são compostas por músculo esquelético, já perto da faringe e no terço médio são compostas por músculos esqueléticos e lisos, no terço inferior, perto do estômago, são compostas unicamente por músculo liso. O esôfago está em regeneração constante a cada 5 a 7 dias (Mescher, 2013).

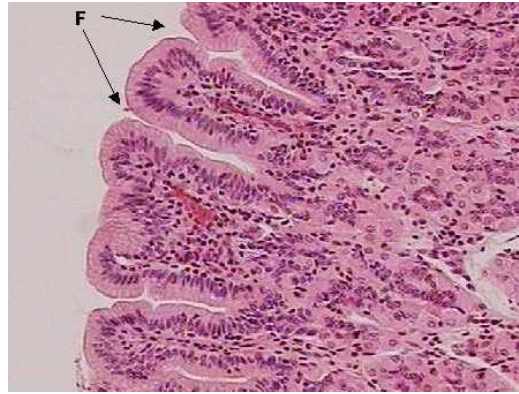


Figura 6: Adaptado de: epitélio do estômago (Banks, 1992)

O estômago contém várias camadas. Uma "folha" glandular que reveste a cavidade com glândulas exócrinas tubulosas destinadas à secreção serosa do tecido conjuntivo não especializado e tem a presença de vasos sanguíneos, células do sistema imunitário, plasmócitos, linfócitos e macrófagos. Em torno do tecido conjuntivo e da mucosa encontra-se músculo liso. A submucosa é constituída por tecido conjuntivo denso irregular não especializado. Na mucosa encontra-se uma primeira camada de músculo circular liso com nervos e gânglios. A cárdia e o piloro são diferentes, porque em vez da glândula exócrina tubulosa possuir uma secreção serosa, esta apresenta uma secreção mucosa. O fator intrínseco é libertado para o lúmen do estômago onde se liga com a vitamina B12, e este complexo é absorvido pelo intestino grosso (Thompson, 1992).

2.5 Consequências do Refluxo gastroesofágico

Na DRGE podemos observar uma diferença nas células basais (hiperplasia das células basais), presença de neutrófilos no tecido subepitelial e alongamento das papilas.

A hiperplasia das células basais é uma camada presente no epitélio, que consiste apenas em cerca de 10-15% do epitélio. A causa da hiperplasia basocelular é o refluxo recorrente da irritação química associada à descamação das camadas superficiais, o que leva a uma expansão desta zona.

Normalmente, o alongamento das papilas não é realmente importante, exceto se está associado a hiperplasia de células basais, tendo significado no diagnóstico (Thompson, 1992).

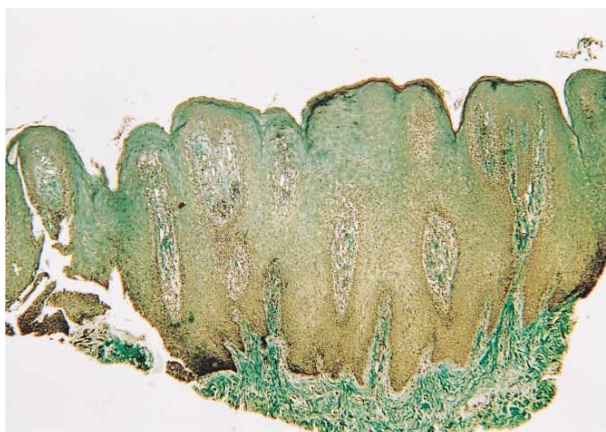


Figura 7: Adaptado de: hiperplasia das células do epitélio (Silva et al., 2001)

Segundo Silva et al., (2001) num estudo realizado, identificou atrofia epitelial em pessoas com refluxo grave e nestas a quantidade de fibroblastos foi maior. Os pacientes apresentaram irritação local, sendo este resultado representativo da reatividade do tecido conjuntivo da mucosa oral, como resposta aos agentes locais irritantes. No entanto, estes resultados foram apenas encontrados em pacientes com refluxo ácido severo.

Um gradiente decrescente de proliferação celular foi observado a partir da camada basal inter-papilar até a ponta da papila, onde não havia evidência de mitose. Este estudo foi realizado com 10 participantes submetidos a esofagectomia (Al Dulaimi, 2014).

Os capilares e as vénulas nas papilas são frequentemente encontrados em pacientes com o DRGE. Os neutrófilos encontram-se no tecido subepitelial e os eosinófilos estão geralmente presentes no epitélio de pacientes jovens com esta doença (Molckhou, 2005; Thompson, 1992).

Kelly e colaboradores (1995), foi dos primeiros a colocar uma hipótese sobre alimentação que poderia ser um factor de risco possível na doença de refluxo gastro-esofágico. A um grupo experimental de dez crianças que a cirurgia anti-refluxo teria falhado foi proposto uma dieta baseada em proteínas. Depois de várias semanas, verificou-se que o número de eosinófilos reduziu significativamente em biópsias, quando comparado com o grupo controlo (Molckhou, 2005).

Na região da junção da camada escamosa e da camada colunas verificam-se algumas modificações histológicas que consistem em espessamento da camada basal de células escamosas com hiperplasia celular basal, aumento do comprimento das papilas e dilatação dos espaços intercelulares (DEI). Quando ocorre esta dilatação, significa que há um aumento da permeabilidade paracelular e a presença de pirose em pacientes em que não são verificadas anormalidades epiteliais esofágicas. Esta alteração é causada por forças osmóticas e vai permitir uma ação direta do ácido e da pepsina ao nível dos complexos apicais juncionais. A dilatação dos espaços intercelulares permite a penetração do conteúdo ácido e da estimulação dos nervos sensoriais presentes no epitélio, normalmente desenvolve-se com uma redução significativa da resistência transepitelial e um aumento da permeabilidade seletiva. Porém, a dilatação dos espaços intercelulares não é um indicador específico para a DRGE, sendo um sinal de inflamação esofágica que reflete a severidade dos danos histológicos (Edebo et al., 2007).

2.6 Fisiologia

Segundo Molkhov (2005), a doença do refluxo gastro-esofágico é a passagem de uma porção do conteúdo gástrico para o esôfago. Os elementos agressivos do conteúdo gástrico para a mucosa esofágica são principalmente o ácido e a pepsina. O refluxo esofágico é um fenômeno fisiológico normal de peristaltismo associado a mecanismos de neutralização e proteção que incluem o esfíncter esofágico inferior. A esofagite e as úlceras gástricas, são duas doenças comuns do sistema digestivo, que são causadas por álcool, certos medicamentos e também pela bactéria *Helicobacter pylori*, que provoca uma acidificação dos sucos. Ambas as doenças se manifestam por uma diminuição do apetite, dor e também sangramento nas fezes. Há a presença de fezes pretas e substância castanho escuro em vômito (Molkhov, 2005; Scheuenke, Schulte, & Schumacher, 2010).

A deglutição é caracterizada pela passagem dos alimentos a partir da cavidade oral para o esôfago. Ela é feita em várias etapas. A primeira fase é a fase buco-faríngea: o bolo vai contra a parede posterior da faringe, depois a naso-faringe e da laringe fecham-se impedindo que o bolo vá para as vias aéreas. O esfíncter inferior esofágico

fecha-se e interrompe a respiração fazendo com que o bolo alimentar entre para o esófago não para a traqueia (Gordon et al., 2004; Lussi, 2006).

A fase esofágica é a segunda fase e é caracterizada pela contracção muscular (peristaltismo primário) da parte superior do esófago. Esta acção muscular progride ao longo do esófago tendo uma velocidade de 4cm/seg. A contracção secundária (peristaltismo secundário) constitui o corpo do esófago que é induzido pela distensão esofágica e não pela deglutição. Pode ser induzida após um refluxo gastro-esofágico. Peristaltismo terciário é uma actividade muscular patológica (Gore & Levine, 2015).

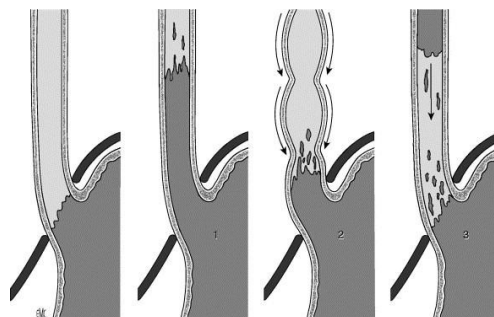


Figura 8: Adaptado de: movimento peristaltismo

<http://docplayer.fr/26796152-Imagerie-de-l-oesophage-du-d-imagerie-abdominale-decembre-2012-c-sellal.html>

Em pacientes saudáveis, a maioria dos refluxos gástricos são controlados e voltam para o estômago através de um processo chamado de peristaltismo primário. O remanescente de fluxo ácido é limpo através do peristaltismo secundário. Quando os pacientes têm problemas com o refluxo gastro-esofágico é porque há anomalias anível do peristaltismo, impedindo assim a depuração do refluxo ácido. Barlett e colaboradores (2003) verificaram que pacientes com erosão dentária tiveram mais dificuldades com depuração do refluxo ácido pelo esófago e este problema foi relacionado com a motilidade deficiente esofágica. A gastroparesia, o aumento de distensão abdominal e miopatia afectam a motilidade gastrointestinal, sendo agentes etiológicos da doença do refluxo gastro-esofágico (Barron et al., 2003).

Fisiologia do Cárdia

A cárdia é o esfíncter superior do estômago e desempenha um papel duplo: permite a passagem do bolo alimentar a partir do esôfago para o estômago e evita que o ácido do estômago passe para o esôfago, exceto durante os vômitos (Lussi, 2006).

A eficácia da cárdia depende de várias características:

Um comprimento suficiente de esôfago abdominal é essencial e um ângulo de His, que deve ser menor do que 50 °. Os pilares do diafragma ao redor do esôfago durante o abaixamento do diafragma. A posição abdominal do esôfago é mantida pela membrana freno-esofágica. O ângulo de His e a válvula de Gubaroff desempenham um papel imprescindível para evitar o refluxo gastro-esofágico (Gore & Levine, 2015).

O ângulo de His é um ângulo formado pelo esôfago e a curvatura do estômago, que funcionam como uma válvula. Quando o ângulo é mais largo é mais provável que aconteçam episódios de refluxo. O elemento mais importante na fisiologia da cárdia é o esfíncter esofágico inferior. O esfíncter esofágico inferior estende-se da membrana freno-esofágica à cárdia. Ele move-se de uma área de pressão mais elevada de 50% (40-60%) para uma área com uma pressão intragástrica durante a compressão abdominal. A pressão do esfíncter é de 5-15mmHg e a pressão intraesofágica é de 8mmHg. Em períodos de repouso, o esfíncter inferior esofágico encontra-se fechado (Gore & Levine, 2015).

O funcionamento correto do esfíncter inferior esofágico depende de quatro fatores:

1. Fatores anatómicos, tais como o ângulo de His, comprimento do esôfago intra-abdominal suficiente (3-4 cm), bem como a manutenção da cárdia para a cavidade abdominal através da membrana freno-esofágica (Jian et al., 2001).
2. Fatores hormonais: a acumulação de ácido na porção abdominal do esôfago provoca um aumento do tônus do esfíncter inferior esofágico enquanto no antro o

tónus diminuir. Certas hormonas estimulam o tónus do esfíncter inferior esofágico como a gastrina e a motilina. (Jian et al., 2001).

3. Fatores químicos: A tonicidade do esfíncter inferior esofágico pode ser alterada por ácidos alimentares e alimentos ricos em ácidos gordos. Tabaco, álcool e cafeína são também considerados fatores que inibem a tonicidade do esfíncter inferior esofágico (Jian et al., 2001).

4. O aumento dos fatores esofágicos pode causar uma perda da tonicidade da parte inferior do esfíncter do esófago e, portanto, perturbar o bom funcionamento do esfíncter inferior esofágico (Jian et al., 2001).

A pressão do EEI é afetada por certos alimentos e medicamentos que podem contribuir para a ocorrência de refluxo fisiológico ou patológico. A progesterona juntamente com estrogénio podem causar uma diminuição da pressão do esfíncter e, assim, contribuir para episódios de doença do refluxo gastro esofágico sendo comum durante a gravidez (Jian et al., 2001).

2.7 Fisiopatologia

O refluxo gastro esofágico é um fenómeno fisiológico e normal, porém torna-se patológico quando há presença de lesões endoscópicas ou sintomas clínicos. Há vários pontos anatómicos que ajudam e impedem o refluxo gastro esofágico (Jian et al., 2001; Rieder et al., 2010).

A barreira anti-refluxo

A barreira anti-refluxo encontra-se localizada na junção gastro-esofágica e que compreende duas partes: a primeira e mais importante é o esfíncter esofágico inferior e a segunda parte são os diferentes fatores anatómicos, isto é, a válvula de Gubaroff, o ângulo de His, as fibras musculares oblíquas, a pinça diafragmática e a ação do pilar direito do diafragma. Como já foi referido, o esfíncter inferior é o constituinte mais importante dos mecanismos do anti-refluxo. Fatores anatómicos parecem

desempenhar um papel secundário. Um paciente com uma hérnia hiatal não terá refluxo patológico, mas por outro lado, é possível que haja refluxo patológico em pacientes sem hérnia hiatal. No entanto refluxo gastro-esofágico é frequentemente associado com a hérnia hiatal, que parece ser um fator que favorece o desenvolvimento de esofagite. A hérnia de hiato ocorre quando uma parte do estômago sobe anormalmente através do hiato (Jian et al., 2001; Rieder et al., 2010).

Em pacientes saudáveis e com refluxo patológico, quase a totalidade do refluxo gastro-esofágico é proveniente de 3 mecanismos:

1. Distúrbios do esfíncter inferior do esófago durante a deglutição
2. Alteração anormal na pressão abdominal
3. Refluxo espontâneo através do esfíncter inferior

A evacuação ineficiente do material de refluxo

Um paciente com refluxo gastro-esofágico e esofagite pode sofrer uma modificação de peristaltismo. Quando o refluxo gástrico está presente, o peristaltismo é uma barreira importante na proteção da membrana mucosa e submetida a refluxo através do retorno dos conteúdos gástricos para o esófago e para dentro do estômago. Este refluxo de ácido causa um aumento do pH no esófago causando a inflamação deste. A esofagite acontece devido ao contato repetitivo com o ácido do estômago na mucosa esofágica. São a presença de acidez no esófago, através o conteúdo gástrico os responsáveis pelo aparecimento de lesões de esofagite (Jian et al., 2001; Rieder et al., 2010).

Na retrodifusão do átomo de hidrogénio temos pepsina no estômago que contribui para reforçar o refluxo gastro-esofágico, que pode ser irritante. Para saber se há desenvolvimento ou não de esofagite é importante saber o que causa a resistência da barreira mucosa. A camada de muco que cobre o epitélio escamoso peristáltico não-queratinizado proporciona uma barreira protetora. As células mucosas da camada de Malpighi também fornecer uma barreira protetora contra os elementos prejudiciais que tentam passar (Jian et al., 2001).

Durante um refluxo gastro-esofágico patológico há alteração dos sistemas de defesa. Estes sistemas de defesa alterada provocam a incompetência das barreiras anatómicas e funcionais da junção gastro-esofágica, que deixam de fornecer a sua função protetora (Gordon et al., 2004).

Um refluxo ácido constante pode ter lesões associadas à disfunção motora, conhecida por acalasia. Pensa-se que a acalasia pode alterar a função correta do esôfago distal, o que poderá induzir um relaxamento frequente do esfíncter esofágico inferior. O relaxamento frequente do esfíncter esofágico inferior ou uma disfunção do movimento peristáltico pode ser uma causa de transtorno neuronal (Gore & Levine, 2015; Martinek et al., 2016).

Incompetência do tónus do esfíncter inferior do esôfago

Em 1972, Cohen e colaboradores., notaram que os pacientes com a doença do refluxo gastro-esofágico têm uma hipotensão constante do esfíncter esofágico inferior (Gordon et al., 2004).

A maior parte das casos da doença do refluxo gastro-esofágico deve-se ao relaxamento espontâneo e transitório do esfíncter esofágico inferior. Este relaxamento acontece por causa de distúrbios da pressão do esfíncter, que surge fora da deglutição e remove a barreira de pressão gastro-esofágica. Comparando com a deglutição, é importante separar estes relaxamentos que podem durar mais de 10 segundos, podendo ir até 45 segundos do relaxamento fisiológico do esfíncter esofágico inferior, que pode durar em média 6-8 segundos. Os relaxamentos anormais são fatores que vão influenciar o refluxo gastro-esofágico, especialmente em pacientes saudáveis (Schoeman, Tippet, Akkermans, Dent, & Holloway, 1995).

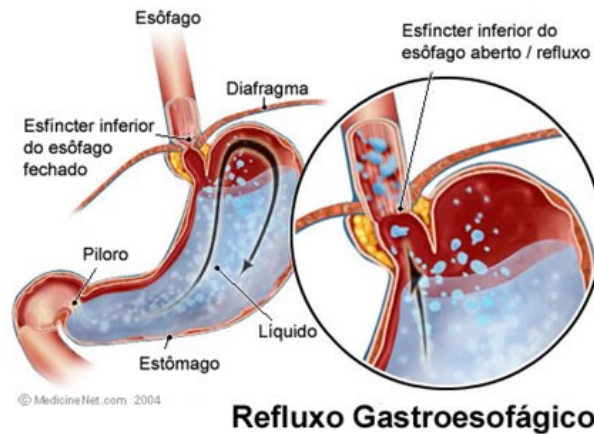


Figura 9: Adaptado de: mecanismo do esfíncter inferior de esôfago
http://www.gastrovideo.com.br/novo/hiato_refluxo.php

Transtornos da barreira anatômicos e funcionais ao nível da junção gastro-esofágica

Os fatores anatômicos (ângulo de His, válvula de Gubaroff) são menos importantes que os fatores funcionais e certamente representam um risco para a hérnia do hiato. Falhas do tônus do esfíncter do esôfago são um importante fator patológico presente em casos graves de doença do refluxo gastro-esofágico. Complicações do peristaltismo são causadas pela doença do refluxo gastro-esofágico. A redução dos movimentos musculares involuntários vai induzir um tempo de exposição ao ácido mais prolongado. O esvaziamento esofágico graças aos movimentos peristálticos pode variar de indivíduo para indivíduo (Galmiche et al., 1999).

A agressão ácido-peptídica da mucosa esofágica

A agressão ácido-peptídica da mucosa esofágica é um fator essencial para a doença do refluxo gastro-esofágico e desempenha um papel secundário quando comparada com transtornos anatômicos e funcionais na junção gastro esofágico e incompetência do esfíncter esofágico (Galmiche et al., 1999).

O mecanismo de proteção mais importante da mucosa do esôfago e que está ligada ao refluxo é a depuração esofágica. A depuração esofágica envia o suco gástrico do

esôfago para o estômago. A sensibilidade esofágica de refluxo ácido não é ainda bem conhecida, porém, sabe-se que 80% de refluxo é completamente assintomática. Na verdade, dependendo do conteúdo gástrico, o refluxo pode ser líquido, ácido ou não, ou conter ar (Molkhou, 2005).

O esôfago protege as suas paredes por um mecanismo defensivo que consiste em libertar bicarbonatos e outras substâncias (Edebo et al., 2007)

2.8 Sinais Clínicos

A doença do refluxo gastro-esofágico apresenta sinais clínicos típicos e atípicos. Os mais comuns são disfagia, regurgitação, azia, obstipação, diarreia e sangramento do sistema digestivo, rubor, azia, dor no peito e, em seguida, rouquidão, pneumonia de repetição, tosse crônica, otite, refluxo laringe. Os sintomas digestivos típicos, tais como azia e regurgitação são os sinais mais frequentes da doença de refluxo gastro-esofágico, eles são específicos para 90% dos casos, assim com dois destes sinais clínicos pode-se fazer um diagnóstico correto da doença gastro-esofágica. No entanto, por vezes, é difícil diagnosticar a doença quando sinais atípicos aparecem. A erosão deve ser considerada um sinal atípico mesmo que este seja muito frequente (Schroeder et al., 1995).

2.8.1 Sinais Típicos

Disfagia

A disfagia é um distúrbio da deglutição e um dos sinais mais comuns da doença do refluxo gastro-esofágico, a disfagia também pode ser a causa da obstrução física da faringe ou trânsito esofágico, muscular ou neural (Galmiche et al., 2006; Hiatt & Gartner, 2011; Young Sun, Nayoung, & Gwang Ha, 2016).

Regurgitação

A regurgitação é um processo involuntário que consiste no refluxo de comida do esôfago ou do estômago, sem náuseas nem contrações violentas dos músculos do abdômen. Um músculo em forma de anel (esfíncter), localizado entre o estômago e o esôfago, normalmente ajuda a prevenir a regurgitação. A regurgitação de materiais azedos ou amargos pode resultar do ácido subindo do estômago. A regurgitação de líquido insípido contendo muco ou alimentos não digeridos pode ter origem num estreitamento (estenose) ou obstrução do esôfago. A obstrução pode resultar duma lesão no esôfago provocada pelo ácido gástrico, de um cancro do esôfago ou de um controlo nervoso anormal que afeta a coordenação entre o esôfago e o seu esfíncter na abertura do estômago. A regurgitação também está presente na DRGE não tratada (Hiatt & Gartner, 2011; Young Sun et al., 2016).

Azia é definida como um desconforto ou uma queimadura retroesternal ou dor refratária à terapia anti-secretora, idealmente na ausência de refluxo gastro-esofágico, anormalidades histopatológicas da mucosa, distúrbios motores principais ou anormalidades estruturais (Aziz et al., 2016; Young Sun et al., 2016)

Sangramento do aparelho digestivo

O sangramento do canal alimentar pode ocorrer em qualquer lugar da boca ao ânus, também através de vômitos ou fezes. O sangramento do trato digestivo geralmente é causado por varizes, alguns medicamentos anti-inflamatórios, doença inflamatória intestinal ou mesmo cancro (Hiatt & Gartner, 2011).

Pirose

A azia é uma sensação de ardor do estômago que se estende até a boca e pode também ocorrer com regurgitação alimentar involuntária. Caracteriza-se também pelo sabor ácido na boca e causa de erosão dentária.

A azia é caracterizada por distúrbios no sono, na concentração e na irritabilidade do canal alimentar. A prevalência de azia em pacientes adultos é entre 5% e 45% (Silva et al., 2001).

Sensação de ardor retroesternal

A dor retroesternal irradia fortemente na passagem de alimentos pelo esôfago e podem, por conseguinte, simular angina de peito. Na ausência de esforço físico, pode-se fazer a ligação ao doença do refluxo gastroesofágico (Buscail, 2007; Galmiche et al., 2006)

2.8.2 Sinais atípicos

Os principais sintomas de refluxo gastro-esofágico em 30%-60% dos casos são sinais atípicos. É necessário fazer exames complementares para estabelecer um diagnóstico de modo a determinar se é DRGE (Buscail, 2007).

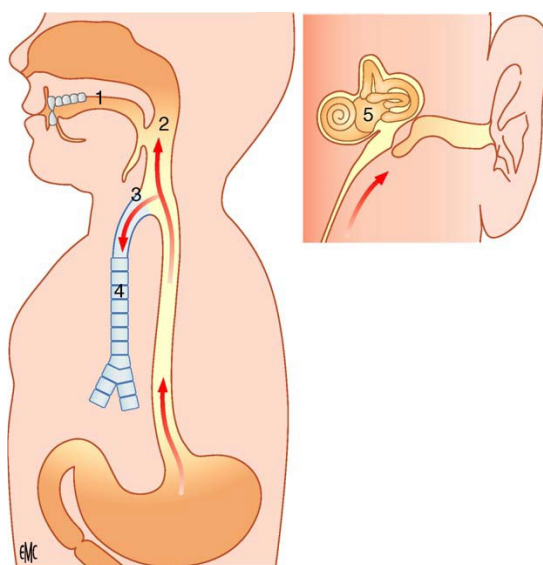


Figura 10 Adaptado de: manifestações atípicas extra-orais do DRGE (Molkhov, 2005)

Sinais atípicos digestivos

Incluem soluções, hemorragias digestivas do canal alimentar, sintomas dispépticos, salivação, náuseas, vômitos, inchaço, queimaduras epigástrica (Buscail, 2007).

Sinais respiratórios

As principais manifestações são tosse crônica e hiper-reatividade ventilatória alta (HRVA). O refluxo gastro-esofágico é induzido por sintomas respiratórios tais como HRVA, tosse crônica, bronquite, traqueíte e pneumonia mas também pode ser induzido pelo supra-esofágico. Estas lesões manifestam-se em vários níveis do esôfago e são causados pelo contacto do ácido hidrocloreídrico com a pepsina (Buscail, 2007).

Doenças respiratórias também podem induzir uma doença do refluxo gastro-esofágico por dois meios: o primeiro é mecânico - a distensão torácica irá diminuir o esôfago abdominal e achatar o diafragma podendo provocar assim uma alteração esofágica, que afetará o ângulo esôfago-gástrico e abrí-lo; o segundo meio é por reflexo - uma inflamação pulmonar também conduz a um atrofia do angulo esôfago-gástrico (Buscail, 2007).

O Refluxo gastro-esofágico (RGE) é a terceira causa de tosse crônica em adultos, HRVA e posterior rinorréia. Portanto, é essencial para fazer uma radiografia de tórax, para se chegar a um diagnóstico prévio do RGE (Buscail, 2007)

Distúrbios de motilidade esofágica pode ser um fator para desencadear sintomas pulmonares relacionados com RGE. Com efeito, a prevalência de distúrbios da motilidade esofágica é muito elevado em pacientes com RGE com manifestações atípicas (Buscail, 2007).

Sinais minigite (ORL)

A orofaringe, laringe ou ouvido podem desencadear sintomas otorrinolaringológicos causados pela DRGE. A ocorrência é devido ao refluxo do conteúdo gástrico e faringolaríngeo, causando a contaminação da orofaringe, da laringe e do tímpano. A contaminação da orofaringe, da laringe e do tímpano do ouvido é causada pelo refluxo do conteúdo gástrico que se estende até à parte laringo-faríngea podendo alcançar o tímpano. O conteúdo gástrico da faringe manifesta-se através de uma inflamação, provocando assim uma sensação de ardor na garganta, nasofaringite, geralmente uma

disfonia crónica, rouquidão, ocasionalmente perda paroxística de voz, uma parestesia orofaríngea que é como um nó na garganta. Muitas vezes os pacientes pensam estar sofrendo de Angina de peito, uma vez que a dor é semelhante. Há suspeitas de que poderia haver um aumento no cancro da laringe (Molkhou, 2005).

A relação atrial alcançada promove uma ação prejudicial do ácido gástrico provocando uma condição inflamatória do trompa de Eustáquio levando a otite serosa, isto é, a acumulação de líquido na parte de trás do tímpano. O fluido seroso é o resultado de uma falta de arejamento prolongado do ouvido médio através do bloqueio da trompa de eustáquio (Molkhou, 2005).

Sinais odontológicos

DRGE, pode causar a perda do esmalte dos dentes levando a longo prazo à erosão, gengivite e cáries. DRGE afeta os tecidos moles e provoca sensação de queimadura na boca e nas gengivas. Pode ser agravada por bebidas ou alimentos ácidos, como limões, laranjas e outros alimentos (Molkhou, 2005). Este tema particular será descrever adiante.

Sinais cardíacos

Dor no peito, conhecida como angina, corresponde a uma dor constritiva retrosternal, irradiando para a maxila e para o braço esquerdo. Em 60% dos casos com DRGE é necessário fazer uma avaliação cardíaca para despistar alguma insuficiência (Robaszkiewicz, Giroux, & Nousbaum, 2000).

Sinais em Crianças

As manifestações extra-intestinais, tais como HRVA, asma, eczema e rinite crónica estão frequentemente associados a crianças (Buscail, 2007).

2.8 Factores de risco

Idade:

Durante a menopausa, as mulheres são mais propensas ao refluxo gastro-esofágico, enquanto os homens são afectados ao longo da vida e durante a puberdade (Asanuma, Iijima, & Shimosegawa, 2016).

A prevalência da doença do refluxo gastro-esofágico aumenta acentuadamente com a idade nas mulheres, especialmente após os 50 anos (Young Sun et al., 2016)

Genética:

Romero et al., (1997) afirmam que há uma predisposição genética para o aumento do refluxo nos pacientes com esófago de Barrett e os com adenocarcinoma. O ambiente tem um papel importante para o aparecimento do refluxo

Sexo:

Conhecendo as diferenças entre géneros é importante é torna mais fácil de prevenir e curar a doença. Pode-se distinguir dois tipos de refluxo, a não erosiva, que tem os sintomas mais frequentes do refluxo gastro-esofágico e a erosivo da esofagite de refluxo. O refluxo esofágico não erosivo afeta mais mulheres do que homens, no entanto, os homens sofrem mais frequentemente a esofagite de refluxo. As mulheres são mais propensas à azia e regurgitação. O género desempenha um papel importante na percepção dos sintomas. No entanto, a terapia com anti-inflamatórios esteróides permanece como a terapia de eleição (Romero et al., 1997; Young Sun et al., 2016).

Hérnia do hiato

A hérnia de hiato ou hérnia hiatal consiste na passagem de parte de órgãos abdominais (geralmente do estômago) para dentro do tórax. Isto acontece quando os aponevrosas

do estômago e do esôfago não estão em função ou quando o hiato esofágico alarga (Gordon et al., 2004).

Existem vários tipos de hérnia do hiato:

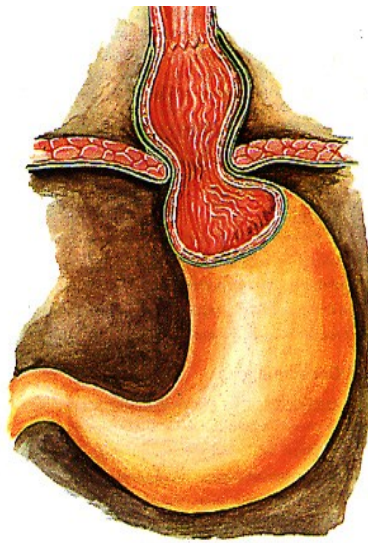


Figura 11: Adaptado de: hérnia Hiatal deslizante (tipo 1)
[http://hepatoweb.com/anatomobase/images/oesophage9.j](http://hepatoweb.com/anatomobase/images/oesophage9.jpg)
peg

O tipo 1 é a mais comum, é a ampliação do hiato esofágico - hérnia hiatal por deslizamento. O tipo 2 é um problema na membrana frenoesofágica - fundo é a parte que é afetada, hérnia hiatal por rolamento. O tipo 3 é uma mistura de tipo 1 e 2, é mais séria e alguns outros órgãos herniata conteúdo abdominal (Fattorusso & Ritter, 1994; Gordon et al., 2004).



Figura 12: Adaptado de: hérnia Hiatal por rolamento (tipo 2)
<http://hepatoweb.com/anatomobase/images/oesophage8.jpeg>

Hérnia do hiato pode ser causada por alguns mecanismos, tais como o alargamento do hiato diafragmático e do estômago pelo encurtamento esofágico. As hérnias são facilmente detectáveis radiologicamente e através da endoscopia. As hérnias do hiato devem-se à diferença da pressão intra-abdominal ou a infecções e traumas (Gordon et al., 2004).

Chow et al., (1995) realizou um estudo onde comparou 196 pacientes com adenocarcinoma esofágico e um grupo de 196 pacientes controle. Este estudo demonstrou que tendo uma hérnia hiatal, o risco de desenvolver um adenocarcinoma esofágico é duas vezes superior.

Uma hérnia hiatal deslizante irá alterar a anatomia e fisiologia do processo de anti-refluxo. A hérnia hiatal deslizante provoca uma redução do peristalsismo esofágico e o diâmetro da junção gastro-esofágica permite o fluxo da hérnia no esôfago durante a deglutição, e por isso vai promover o ácido no esôfago. Associamos hérnia de hiato a sintomas de refluxo gastro-esofágico, resultando num aumento da incidência e gravidade da esofagite, esôfago de Barrett e adenocarcinoma do esôfago (Chow et al., 1995; Gordon et al., 2004).

A hérnia do hiato é um fator de risco importante para a doença gastro-esofágica, este fator constrange a junção do esôfago, reduzindo assim a pressão inferior do esfíncter esofágico. Essa redução na pressão irá aumentar a frequência de relaxamento do esfíncter (Gordon et al., 2004; Torresan et al., 2016).

Desequilíbrio hormonal

Young Sun et al., (2016) sugerem que há uma forte relação entre as hormonas femininas e a prevalência da DRGE. A redução do estrogénio após a menopausa pode estar relacionada com a gravidade do refluxo esofágico, mas os detalhes do mecanismo permanecem incertos.

Diabetes

A Diabetes Mellitus (DM) é uma das doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicémia resultante anomalias na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambas. Pacientes com DM sofrem várias complicações e sintomas gastrointestinais (GI) (Xiao-Meng et al., 2015).

Alguns estudos sobre a avaliação da relação entre Diabetes Mellitus e doença de refluxo gastro-esofágico têm estado em conflito. Algumas análises indicaram uma correlação positiva entre DM e DRGE, enquanto que outros não encontraram qualquer tipo de correlação.

(Xiao-Meng et al., 2015), encontraram um vínculo entre DM e um risco de DRGE, que deve ser estudado em pacientes diabéticos, uma vez que pode estar associada a alterações na absorção de hipoglicemiantes orais, por exemplo. O aumento do refluxo ácido anormal poderá gerar um risco de ulceração da mucosa e diminuir a qualidade de vida do paciente (Xiao-Meng et al., 2015).

Dr. Yi et al., também identificaram através do pH monitorizado, uma prevalência de RGE assintomática em pacientes com diabetes em coparação com pacientes saudáveis (Lluch et al., 1999; Xiao-Meng et al., 2015).

Medicamentos

Refluxo gastro-esofágico pode ser acionado devido a medicamentos tais como anti-inflamatórios que podem causar uma estenose péptica. Os anticolinérgicos e antagonistas do cálcio, podem enfraquecer o tônus do esfíncter (Des Varannes et al., 2006).

Ciclo-oxigenase (COX) é a enzima que inibe a conversão do ácido araquidônico para prostaglandinas. A COX-1 é uma enzima secretada numa grande variedade de tecidos, enquanto que a COX-2 é induzida por citocinas e factores de crescimento. A COX-2 está relacionada com a regulação de uma variedade de processos celulares, incluindo a angiogénese, apoptose e a proliferação celular. Estudos recentes, relacionados com a expressão da COX-2, verificaram que esta enzima está presente em diferentes tipos de tumores, incluindo adenocarcinoma esofágico. A DRGE modifica a expressão dos genes na mucosa esofágica e faz com que haja uma sobre-expressão da COX-2, esta modificação é uma das mudanças mais precoces associadas ao refluxo gastro-esofágico. Lurje et al., (2007) analisaram a expressão de RNAm em amostras de biópsias de pacientes com DRGE, com e sem esófago de Barrett. A expressão de RNAm de COX-2 foi detectada num estudo de 110 amostras de tecido histopatológico. A expressão de RNAm de COX-2 foi menor no epitélio do esófago com uma média de 0,35, em paciente com esófago de Barrett verificou-se uma média de 0,86 e 1,62 para o adenocarcinoma esofágico (Lurje et al., 2007).

Demonstrou-se que houve um aumento da expressão de COX-2, mesmo antes de haver sinais de doença DRGE. A sobre-expressão de COX-2 foi demonstrada em doentes com esofagite de refluxo, o esófago de Barrett, e adenocarcinoma esofágico. De acordo com um estudo, os doentes que tomam AINEs são os que têm refluxo mais frequente. AINEs inibem a COX-1, que é responsável por manter a integridade da mucosa gastro-esofágica e estão associados com o aumento da incidência de sintomas (Anderson et al., 2006).

Alimentação

Vários estudos demonstraram que há um aumento da doença do refluxo gastro-esofágico com refeições com alto teor de gordura, como alimentos picantes, chocolate, hortelã e citrinos (K. Jung et al., 2016).

Um estudo realizado por K. Jung et al (2016), 126 pacientes que tinham a DRGE e presença de regurgitação foram questionados sobre a sua alimentação diária. Jung Wan Choe et al., descobriram que os biscoitos, o pão, as sopas, os hambúrgueres, os dounouts, os alimentos picantes, os frutos do mar, o álcool, as pizzas, laranjas e o leite eram alimentos que induziam os sintomas da doença gastro-esofágica. A maneira como comemos também pode ser importante para induzir sintomas de DRGE, como comer rápido, comer refeições pesadas e entre as refeições ou apenas comer antes de dormir. As mulheres eram mais propensas a apresentar sintomas de DRGE devido a um esôfago de alta sensibilidade ou a uma relação entre o stress psicológico

Jung et al., (2016) confirmaram os resultados com estudos anteriores e tiveram resultados semelhantes. Com a ajuda da monitorização do pH, os alimentos gordurosos tinham uma evidência direta sobre o refluxo ácido, diminuindo a pressão do esfíncter esofágico inferior, aumenta a taxa de relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior e atrasa o esvaziamento gástrico, o que pode levar a uma maior incidência de refluxo. Os alimentos picantes causavam a irritação direta da inflamação do esôfago inferior da mucosa, podendo agravar a azia. Alguns estudos descobriram que um aumento no consumo de sal está associado a DRGE, pois causa uma inibição da motilidade do esôfago e diminuição do esvaziamento gástrico. Verificou-se também que uma dieta baixa em hidratos de carbono reduz a actividade do esôfago distal. A ingestão de lactose provoca relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior, aumento dos episódios de refluxo, maior exposição ao ácido esofágico e sintomas mais graves de DRGE em indivíduos saudáveis.

Álcool

De uma forma controversa, Romero e colaboradores (1997), afirma que o álcool não é um fator de risco. Mas Kjellen & Tibbling (1978), disse que o álcool também é conhecido por prolongar a depuração de ácidos, juntamente com a sua capacidade de provocar RGE (Bartlett et al., 1997; Romero et al., 1997).

Vários estudos epidemiológicos demonstraram que o consumo excessivo de determinados tipos de álcool iria favorecer a progressão do esófago de Barrets (EB) para adenocarcinoma do esófago (ACE) (Asanuma et al., 2016).

Tabaco

O consumo do tabaco é um dos principais factores de risco para a DRGE (Romero et al., 1997).

O tabaco tem um efeito negativo sobre o refluxo gastro-esofágico, pois afecta e faz o relaxamento do esfíncter esofágico inferior, altera o movimento e a depuração esofágica peristal devido à hipossalivação, por isso, é mais difícil de devolver o ácido do esófago para o estomago (Cengiz et al., 2009).

Um estudo recente de pacientes com DRGE, demonstra que a maioria dos pacientes fumadores tiveram episódios de azia quando fumavam. (Dennish & Castell, 1971) Constatou-se que fumar levaria a uma diminuição da pressão de esfíncter gastro-esofágico. A nicotina *in vitro* provoca relaxamento das fibras musculares circulares do esófago inferior (Stanciu & Bennett, 1972).

O refluxo gastro-esofágico pode ocorrer sem sintomas mas é provável que a azia tenha episódios repetidos com uma acção prolongada. O tabagismo crónico poderia facilmente ser o único fator extra necessário para converter o refluxo assintomático em sintomático (Stanciu & Bennett, 1972).

Fatores psicossociais

Diversos estudos sobre distúrbios do sono, tanto na DRE como na DRNE, foram relatados sendo que a disfunção do sono medida pelo *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) foi mais frequente nos indivíduos com DRGE do que no grupo controle ($P = 0,021$), porém os valores mais altos do PSQI não diferiram entre aqueles com DRE ($N = 70$) e aqueles com DRNE ($n = 77$). Dickman et al (2007), descobriram que havia uma forte relação entre os sintomas de RGE e distúrbios do sono. O seu estudo demonstrou que quanto mais graves são os sintomas da RGE, mais difícil é dormir ou manter o sono (Young Sun et al., 2016).

Factores como a idade e o período de trabalho podem ser considerados como fatores de risco do RGE, o que sugere que os fatores psicossociais têm uma forte influência sobre a DRGE. Foi encontrada uma diferença significativa entre o grupo com DRGE e o grupo de controlo, relativamente aos fatores psicossociais, incluindo depressão, ansiedade, stress e falta de sono (Jang, Ryu, Choi, & Lee, 2016).

Helicobacter Pyroli

Não existe evidencia científica de que o *Helicobacter pylori* interfira significativamente na patogénese e história natural da DRGE. Também, por outro lado, não se reconhece que a infecção possa representar um fator de proteção contra o desenvolvimento da doença ou influencie a eficácia da terapêutica com IBPs. A infecção pode agravar as lesões da gastrite atrófica fundica e que a sua eliminação pode, inclusivamente, suscitar a regressão da atrofia da mucosa (Befrits, Sjöstedt, Ödman, Sörngård, & Lindberg, 2000).

Rubenstein et al (2014), realizaram um estudo com o objetivo de determinar se a infecção por *Helicobacter pylori* está associada a sintomas gastro-esofágicos, esofagite erosiva e esófago de Barrets e concluíram que o *Helicobacter pylori* estava inversamente associado à esofagite erosiva e ao esófago. Porém, a doença do esófago não erosiva não estava associada ao *Helicobacter pylori*. Também demonstraram uma forte associação negativa entre o esófago de Barrett e *Helicobacter pylori*, particularmente a estirpe cagA +. No entanto, contrariamente à hipótese que explica

essa associação, não foi possível detetar uma associação negativa entre os sintomas de *Helicobacter pylori* e DRGE.

A implicação do *Helicobacter pylori* na fisiopatologia de algumas doenças do tracto digestivo alto está, actualmente, bem definida. Existem, no entanto, outras condições nas quais a relação com este microorganismo não se encontra ainda devidamente esclarecida. A indicação para erradicar o *Helicobacter pylori* deve ser considerada em diferentes condições clínicas (Befrits et al., 2000).

Schutze e colaboradores, na década de 1990, demonstraram que a erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* provoca sintomas de esofagite de refluxo gastroesofágico ou sintomas em pacientes (Rubenstein et al., 2014; Schütze, Hentschel, Dragosics, & Hirschl, 1995).

Parasa e colaboradores, disse que a prevalência decrescente de *Helicobacter pylori* poderia ser um sinal de doença gastroesofágica (Parasa & Sharma, 2013).

Papilomatose

Os papilomas esofágicos são raros. Tanto a irritação local como o refluxo gastroesofágico e infeções com papiloma vírus humano (HPV) têm sido fatores etiológicos. Uma avaliação extensiva demonstrou a predisposição e os resultados dos testes para HPV usando métodos sensíveis. Até agora não foi possível concretizar a implicação do Herpes Simplex e citomegalovírus nos genes do cancro do esófago (Sandvik et al., 1996; Syrjänen, 2002).

Kreimer e colaboradores (2010), realizaram uma revisão sistemática da incidência da infecção de HPV oral e concluíram que a infecção oral pelo HPV pode levar ao cancro oral (Jiang & Dong, 2017).

Obesidade

A Obesidade é um fator de risco importante para DRGE, EB e ACE. Esta condição merece toda a atenção pois a etiologia destas doenças desenvolve-se a par com a obesidade. O mecanismo pelo qual este se dá ainda não é inteiramente conhecido. A obesidade abdominal tem sido correlacionada com indução de DRGE através de mecanismos mecânicos, aumentando a pressão abdominal, que posteriormente relaxa o esfíncter esofágico inferior, aumentando assim e indiretamente o risco de DRGE e, consequentemente, de EB. Adicionalmente, o conteúdo do líquido duodenal que pode ascender sob forma de refluxo para o lúmen esofágico pode diferir em indivíduos obesos. Uma anormalidade vagal associada à obesidade pode causar um alta titulação das enzimas biliares e pancreáticas tornando o refluxo mais tóxico para a mucosa esofágica. Geralmente, a obesidade é muitas vezes avaliada usando o índice de massa corporal (IMC), e um aumento do IMC é associado como fator risco do ACE. A obesidade intra-abdominal ou central, está principalmente associada à DRGE e à EB e segundo os últimos estudos revelados, a obesidade abdominal foi identificada como um risco para essas doenças (Asanuma et al., 2016).

2.9 Tratamento

A doença do refluxo gastro-esofágico, representada como a doença mais comum do sistema digestivo superior é difícil de tratar. Existem várias possibilidades de tratamentos, tais como antiácidos, alginatos, agentes procinéticos, inibidores da bomba de prótons e outros meios cirúrgicos. Inibidores de prótons Bombas é o tratamento padrão, mas isso não é eficaz em todos os indivíduos (Casale et al., 2016; Surdea-Blaga et al., 2016).

Da Silva e colaboradores realizou um estudo em que concluiu que entre os métodos não-cirúrgicos e não farmacológicos, o treino de respiração do diafragma poderia desempenhar um papel importante em pacientes selecionados para gerir os sintomas da DRGE (Casale et al., 2016; Da Silva; et al., 2013).

2.9.1 Tratamento medicamentos

Antiácidos

Os antiácidos são parte do tratamento de DRGE podendo auxiliar nos sintomas iniciais, no entanto, os antiácidos têm limites na sua eficácia em RGE, visto que, não ajudam nas lesões gastro-esofágicas (Galmiche et al., 1999).

Os alginatos

Alginatos formam um sobrenadante viscoso no estômago para proteger a mucosa esofágica dos ácidos. Têm eficácia moderada sobre os sintomas e não há nenhum efeito sobre as lesões esofágicas, podendo ser usados nos estádios iniciais de dor (Galmiche et al., 1999).

Medicamentos procinéticos

O Cisapride é um procinético utilizado no refluxo gastro-esofágico e tem uma eficácia semelhante à do antihistaminico-H2 nos sintomas e lesões da esofagite. Recomenda-se não utilizar cisapride em caso de patologia cardíaca (Galmiche et al., 1999).

Inibidores da bomba de prótons

Os IBPs provaram a sua eficácia noutras formas de medicação, independentemente da gravidade dos sintomas. Os IBPs atuam perfeitamente sobre os sintomas de DRGE e sobre a inflamação do esófago. Os resultados são conclusivos no caso de esofagite péptica grave, mas não diminui as lesões do esófago de Barrett. Estudos recentes demonstraram que os inibidores da bomba de prótons são a melhor opção terapêutica (Galmiche et al., 1999; Meng, Chen, Chen, Jin, & Lu, 2016).

Os IBPs são eficazes em casos de estenose péptica ao permitir a cicatrização de feridas e a frequência de dilatações endoscópicas. Os IBPs são os fármacos mais utilizados para a doença de refluxo gastro-esofágico. São fármacos muito caros e têm

excelentes efeitos, mas esses fármacos também têm efeitos colaterais, tais como o risco de hipomagnesemia, a possibilidade de aumentar o risco de fratura e ainda diminuir a eficácia do clopidrogel (Asim Syed & Abbas Naqvi, 2016).

Sucralfato

É um sal composto de sacarose sucralfato e hidróxido de alumínio, que protege a mucosa por se ligar a superfície, protegendo assim a mucosa do ácido clorídrico e pepsina. Este medicamento também pode ser utilizado durante a gravidez. É barato, por isso pode reduzir o custo do tratamento desta doença. Este composto protetor não pode substituir os IBPs, mas pode ser utilizado com ele (Surdea-Blaga et al., 2016)

2.9.2 Tratamento cirúrgico

A cirurgia anti refluxo é um procedimento que é frequentemente realizada no tratamento de doenças gastro-esofágicas. É um processo difícil e arriscado, com maiores taxas de morbidez do que a cirurgia primária, mas pode ser seguro e eficiente (Celasin, Genc, Celik, & Turkcapar, 2017).

Estes meios dão a possibilidade de reconstituir e reforçar a anatomia para evitar o refluxo gastro-esofágico. Através destes meios é possível suprimir refluxo e esofagite em 95% dos casos. Ainda existem outros meios cirúrgicos que permitem recuperar a anatomia destes órgãos , porém, não são eficazes (Celasin et al., 2017).

Para tratar a doença gastro-esofágica, existem novas maneiras como endoscópico cirúrgica e a medicação.

Nos pacientes com espasmo esofágico distal, os tratamentos endoscópicos e os medicamentos são os principais métodos terapêuticos mais adequados.

Os pacientes com esôfago de Barrett devem ser tratados com inibidores de bomba de prótons para uma meta-análise recente que demonstrou uma redução de 71% no risco de progressão neoplásica. A ressecção endoscópica combinada por radiofrequência é o padrão de atendimento em pacientes com adenocarcinoma precoce.

Os pacientes com um cancro avançado não podem ser operados enquanto que os com cancro escamoso mucoso podem ser tratados endoscopicamente, em primeira escolha com dissecação endoscópica submucosa. Para ter uma boa visão geral do mediastino superior, a esofagectomia assistida por robôs toracolaparoscópica pode ser uma opção adequada para esses pacientes. Hoje, a quimioterapia de indução é considerada como o tratamento mais adequados para pacientes com carcinoma espinocelular avançado, ainda que o papel da terapia neoadjuvante para o adenocarcinoma permaneça controverso (Martinek et al., 2016).

2.10 Complicações

A evolução de uma DRGE ocorre durante vários meses ou anos e durante este período a doença é indeterminada, podendo oscilar entre moderada a grave. DRGE pode desenvolver-se benignamente, na maioria das vezes os sintomas também podem desaparecer, dependendo das formas. É possível encontrar complicações quando a DRGE tenha passado também por uma esofagite grave. As complicações da DRGE podem ser benignas ou malignas. As complicações benignas correspondem a esofagite erosiva e estenose péptica, o esófago de Barrett pode evoluir para uma lesão maligna tal como o adenocarcinoma do esófago (Parasa & Sharma, 2013).

2.10.1 Úlceras esofágicas

Úlceras esofágicas podem causar complicações a 5% de esofagite e também pode causar sangramento digestivo. Úlceras esofágicas podem localizar-se em dois lugares no esófago. Podem ser encontrados na junção da mucosa esofágica e gástrica ou na mucosa de um Esófago Barrett. É necessário fazer biópsias para erradicar um carcinoma (Galmiche et al., 1999).

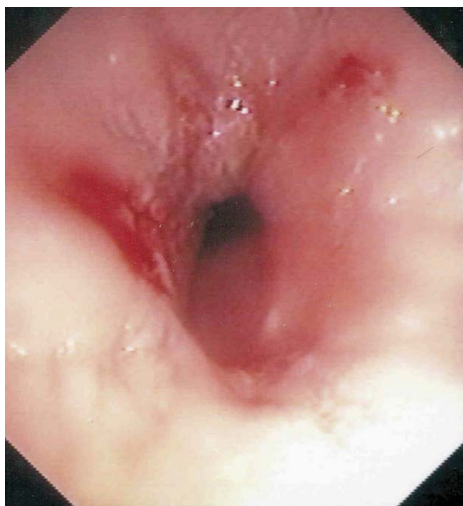


Figura 13: Adaptado de: esophagite ulcerativa (Molkhou, 2005).

2.10.2 Estenose péptica

A estenose péptica deve-se a uma redução ou estreitamento do esôfago, bem como uma ulceração da sua parede. Raramente a estenose péptica é mais frequente do que uma complicação de esofagite grave. A estenose péptica pode ter uma influência sobre as causas de esofagite péptica grave. Existem outros casos em que a estenose pode ser devido a DRGE assintomática, mais frequentemente em idosos. A estenose também pode ocorrer no Esôfago de Barrett. As biópsias intra-estenóticas são necessárias para comprovar o sintoma péptico da lesão e suprimir a estenose tumoral. Na maioria das vezes, os pacientes continuam o seu tratamento a longo prazo ou a longo prazo após alguns anos. No entanto, é difícil prever a sustentabilidade dos sintomas. Na maioria dos pacientes, as lesões de esofagite não são devidas a gravidade da DRGE. Portanto, não é necessário verificar a cicatrização de lesões não graves da esofagite, fazendo-se regularmente endoscopias. Há um pequeno número de pacientes onde a esofagite grave é real, especialmente nos idosos. Portanto, é importante realizar endoscopias, a fim de evitar tornar a cicatrização mais complicada e com recaídas. Os fatores de risco que favorecem a ocorrência de estenose péptica são principalmente idade, sexo, a suspeita de hérnia de hiato, ingestão de medicamentos, ineficiência do esfíncter inferior do esôfago (Galmiche et al., 1999).

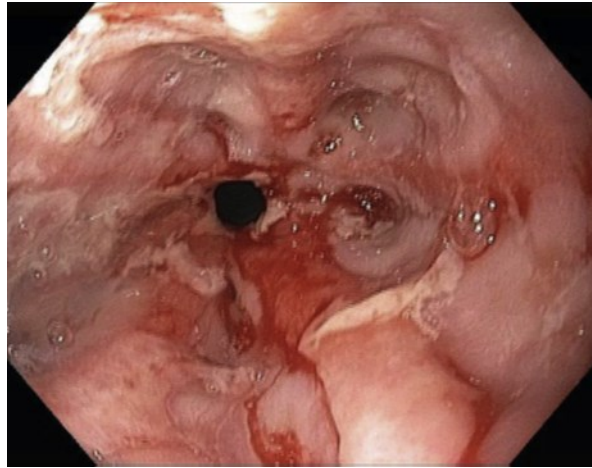


Figura 14: Adaptado de: estenose péptica ulcerativa (Parasa & Sharma, 2013).

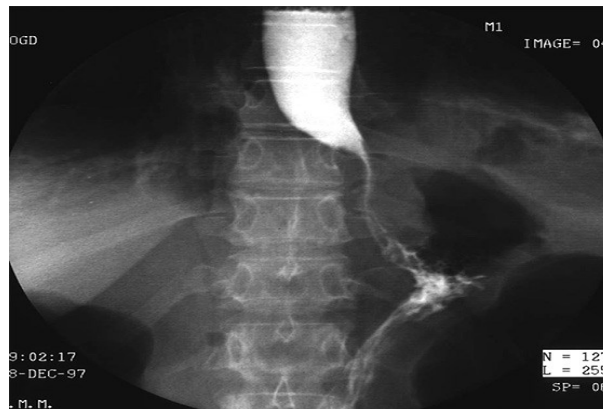


Figura 15: Adaptado de: estenose péptica do esôfago inferior

<http://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/traitement-du-rgo-indications-de-la-chirurgie/>

2.10.3 Esôfago de Barrett

O esôfago de Barrett é uma forma de cura da esofagite péptica erosiva. É uma metaplasia em que o epitélio normal é substituído por um epitélio metaplástico cilíndrico do tipo fundial (gástrico), cardial (juncional) ou intestinal (especializado). O Esôfago de Barrett é uma complicação do RGE, presente em 10% dos sinais sintomáticos frequentes (Galmiche et al., 1999).

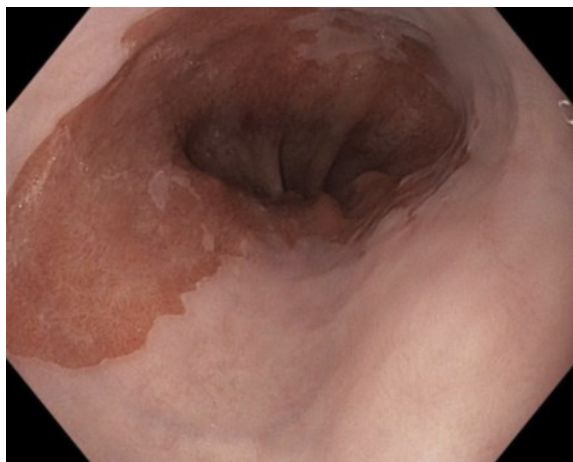


Figura 16: Adaptado de: epitélio escamoso é substituído por um epitélio cilíndrico (EB) (Parasa & Sharma, 2013).

É importante fazer biópsias com bastante frequência para monitorizar o Esôfago de Barrett para que não se desenvolva num adenocarcinoma ou até mesmo num cancro do esôfago. Existem outras complicações, como as hemorragias digestivas, incomum para DRGE (Galmiche et al., 1999).

Devido à sintomatologia silênciosa desta doença, a prevalência de EB ainda não é desconhecida, o que tem dificultado os estudos endoscópicos.

Nos EUA, sociedades de gastroenterologia têm exigido biópsias esofágicas que têm demonstrado metaplasia intestinal (IM) e células caliciformes para o diagnóstico definitivo de EB, uma vez que a IM é considerada um fator de risco bem estabelecido para o adenocarcinoma (Asanuma et al., 2016).

O suco gástrico no refluxo, composto por enzimas provenientes do intestino e ácidos biliares, pode causar a irritação e consequente inflamação da mucosa do esôfago interior induzindo à formação de ilhas de células colunares no esôfago de Barrett. Celecoxib, zileuton e bestatina, têm demonstrado inibir a formação de ACE no modelo animal podendo vir a ser considerados para futuros estudos em seres humanos. Um estudo prospectivo nos EUA sobre o consumo de carne e o risco de EC, o consumo de carne vermelha foi positivamente associado com ESCC. Verificou-se que o risco de ACE e GCA estava associado à ingestão de heme-ferro e 2-amino-

3,4,8-trimetilimidazo (4,5-f) quinoxalina, uma amina policíclica formada durante a cozedura de carne (Yang, Chen, & Tu, 2016).

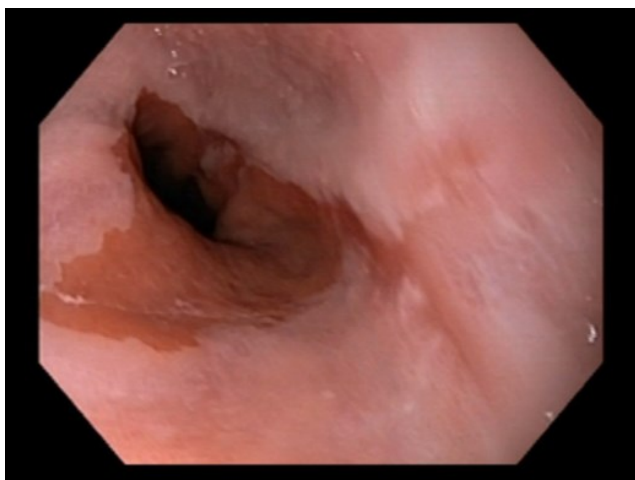


Figura 17: Adaptado de: esofago de Barrett (Crews et al., 2016).

2.10.4 Adenocarcinoma do esófago

O adenocarcinoma do esófago (CE) ocorre com frequência e é a sexta causa de morte por cancro em todo o mundo (Yang et al., 2016).

O adenocarcinoma esofágico (ACE) tem aumentado ao longo das últimas décadas em muitos países, especialmente nos ocidentais tendo maior prevalência em homens que mulheres.

Alguns tipos de neoplasias gastrointestinais humanas predominam no género masculino, sendo exemplos das mesmas o cancro colo-retal, gástrico e o esofágico.

Histologicamente, as neoplasias malignas do esófago podem ser classificadas segundo dois tipos, em carcinomas escamosos esofágicos (CEE) e adenocarcinomas (ACE), sendo ambos mais prevalentes no género masculino, tal como referido anteriormente.

O tabagismo e o consumo excessivo de álcool são amplamente reconhecidos como fatores de risco para a CEE (Asanuma et al., 2016).

Parâmetros dietéticos, nomeadamente os baixos níveis de ingestão de frutas e legumes, são importantes e comuns fatores etiológicos para CE, bem como outros tipos de cancro. Com a melhoria destes parâmetros e da melhoria da qualidade e quantidade de água ingerida, a incidência do CEE diminui. O principal fator

etiológico da ACE é o refluxo gastroesofágico. O consumo de bebidas e alimentos a altas temperaturas, que causa danos térmicos ao epitélio esofágico, tem sido documentado para aumentar o risco de CEE. A inadequada mastigação e consequente ingestão de alimentos duros leva a lesões do epitélio esofágico aumentando o risco de cancro (Yang et al., 2016).

O envolvimento do papiloma vírus humano na EC tem sido estudado extensivamente. Uma metanálise recente mostrou uma associação entre a infeção pelo papiloma vírus humano e a CEE na população chinesa. No entanto, este tópico ainda deve ser investigado (Isaac et al., 2017; Yang et al., 2016).

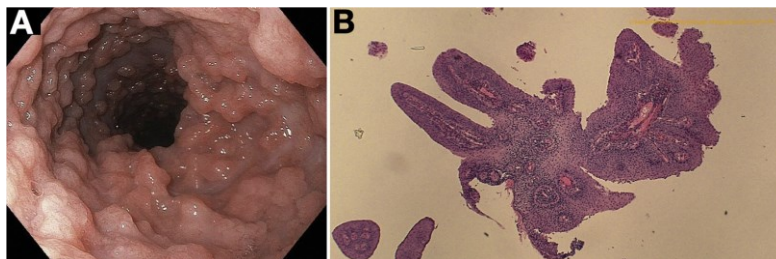
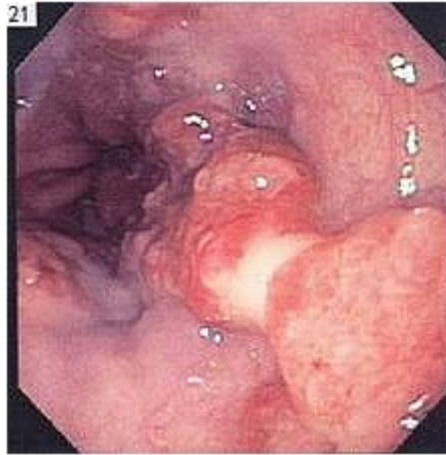


Figura 18: Adaptado de: carcinomas escamosos esofágicos (Corredine, Bortniker, & Birk, 2016).

O papiloma do vírus humano (HPV) pode ser também um factor de risco para o CEE. Este cancro tem uma localização precisa, na orofaringe (Jiang & Dong, 2017).



*Figura 19: Adaptado de: adenocarcinoma do esôfago
<http://medifoco.com.br/cancer-de-esofago/>*

(Chow et al., 1995) realizou um estudo de caso-controle baseado em registros médicos de 196 pacientes com carcinoma esofágico e 196 controles e demonstrou que a presença de uma hérnia de hiato aumenta significativamente o risco de carcinoma esofágico. Houve também aumento do risco com história de refluxo, disfagia e esofagite (Gordon et al., 2004).

Adenocarcinoma da Cardia Gástrica

A etiologia da ACG está intimamente ligada ao refluxo gastro-esofágico. De fato, esse cancro é estudado em conjunto com a ACE demonstrando um aumento semelhante na incidência à ACE nas últimas décadas e compartilhando muitos fatores etiológicos. O ACG e o CEE têm sido ambos como a CE, ocorrendo numa proporção de 4:6 (Yang et al., 2016).

A prevenção do cancro esofágico e gástrico passa pelo controle dos respectivos fatores de risco e a detecção precoce de lesão pré-cancerosa.. A redução do tabagismo, do consumo excessivo de álcool, bem como do sal, são diretrizes de saúde pública sólidas para a redução da CE. A insuficiente ingestão de vegetais e frutas, e indiretamente as insuficiências nutricionais associadas são um fator etiológico comum

tanto no CE como no cancro gástrico. Quanto ao diagnóstico precoce das lesões pré-cancerosas, a triagem endoscópica em áreas de alto risco de CE e cancro gástrico é uma abordagem confiável (Yang et al., 2016).

2.11 Alterações e doenças da mucosa

2.11.1 Níveis de mucosa

Silva e colaboradores, sugeriram que com os testes de saliva, não houve relação entre RGE e alterações na cavidade oral. No entanto, a análise à morfometria do epitélio na região palatina mostrou diferenças entre os pacientes com RGE e o grupo controlo. A diferença foi no aumento do número de fibroblastos e a atrofia do epitélio palatino (Silva et al., 2001).

Muñoz e colaboradores, coloca a erosão dentária como um sinal extra-esofágico de doença de refluxo gastro-esofágico. Por causa disso, a prevalência de cárie e doenças periodontais são semelhantes em indivíduos saudáveis e em pacientes com doença de refluxo gastro esofágico (Munoz et al., 2003).

(Ali et al., 2002), constataram uma associação entre a doença de refluxo gastro-esofágico e sintomas orais como síndrome da boca ardente, redução da dimensão vertical, sensibilidade dentária e alterações estéticas (Cengiz et al., 2009).

A hipersalivação periódica, a xerostomia, o síndrome da boca ardente, a halitose e as erosões dentárias são sintomas orais da doença de refluxo gastro-esofágico. No seu estudo, a erosão dentária foi observada em pacientes com RGE em comparação com o grupo controlo. Além disso, as superfícies linguais dos dentes maxilares anteriores e as superfícies oclusais dos dentes mandibulares posteriores foram mais afetadas que outras regiões da cavidade oral (Sîmpălean et al., 2015).

Segundo Molkhou (2005), a doença do refluxo esofágico gastrointestinal provoca uma perda de esmalte, gengivite e cáries, afectando desta forma os tecidos moles e podendo causar sensações de queimadura na boca e gengivas e os níveis de mucosas.

O refluxo gastro-esofágico também pode causar erosão dentária o que leva a consequências dentárias e estéticas faciais (Schütze et al., 1995).

As lesões simétricas e bilaterais no palato duro podem estar correlacionadas com distúrbios gastrointestinais, nomeadamente quando de uma diminuição do valor de pH salivar. Comportamentos que envolvam a expulsão do conteúdo gástrico – vômito - pela cavidade oral como é o caso da bulimia, estão relacionados com a presença de lesões eritematosas na mucosa oral devido à ação direta do ácido. Na DRGE contudo, estas lesões epiteliais são raras.

Segundo Fede et al. (2008), numa análise a 200 pacientes com DRGE, concluíram que as lesões eritematosas, nomeadamente, no palato duro, mole e úvula são causadas pelo contacto direto com o conteúdo ácido. Foi realizada uma história clínica detalhada destes pacientes, acompanhada por um exame clínico oral minucioso de modo a fazer o despiste de outras condições que pudessem ser etiologia das lesões encontradas.

A eficácia da saliva como sistema tampão, através de três diferentes componentes – bicarbonato, fosfato e proteínas – permite que se mantenham valores de pH equilibrados, provocando a basificação do meio oral quando o pH desce, o que ajuda a evitar que se desenvolvam lesões da mucosa oral (Di Fede et al., 2008).

(McColl, 2005) analisou a interação química que ocorre quando do contato do ácido com a saliva. Refere que o ácido gástrico é um fator primordial no desenvolvimento de danos na mucosa esofágica. A cavidade oral possui um epitélio pavimentoso estratificado queratinizado apenas ao nível da mucosa mastigatória, correspondente à gengiva, palato duro e superfície dorsal da língua. Também a mucosa esofágica apresenta um epitélio deste tipo, com as mesmas características (McColl, 2005).

Alterações do microbioma oral

A bactéria *Streptococcus mutans* que reside na cavidade oral é considerada como o principal agente etiológico microbiano da cárie. O crescimento implica um aumento do risco a contrair lesões cariosas. Linnett, Seow, Connor, & Shepherd, (2002), ao realizar um estudo à saúde oral de crianças com DRGE, coloca a hipótese do ambiente ácido oral, resultante desta condição, acarretar um crescimento

aumentado de *S. mutans*. O estudo, bem como outros, não obteve resultados estatisticamente significantes quanto a esta hipótese, muitos deles referem uma grande similaridade entre a incidência de cárie, quando comparando indivíduos afetados pela DRGE com pacientes saudáveis (Linnett et al., 2002).

Investigações e estudos contraditórios que apresentaram resultados contrários ao exposto anteriormente, em que a população de *S. mutans* estava aumentada, poderão ter chegado a estes resultados pelo facto desta bactéria poder ser capaz de adaptar-se a meios acídicos extremos (desde que a descida do pH seja lenta e progressiva e não súbita) (Belli & Marquis, 1991).



Figura 20: Adaptado de: manifestacoes intra oral da DRGE (Di Fede et al., 2008).

2.11.2 Erosão

Definição

A erosão dentária é um processo irreversível caracterizado pela perda da estrutura dentária, este processo não está relacionado com o ambiente bacteriano. Esta perda de estrutura mineral é feita por dissolução química causada pelo tipo de alimentação, fontes externas ou fontes internas, como regurgitações ou refluxo ácido (Bartlett et al., 1997; Ersin, Oncag, Tumgor, Aydogdu, & Hilmioğlu, 2006).

A regurgitação é o sintoma mais comum da RGE do ponto de vista médico (Ersin et al., 2006).

Prevalência

A prevalência de erosão dentária pode variar entre fatores ambientais e o aparecimento clínico. Varia de forma uniforme entre os sexos. O grau de erosão dependerá do tempo e da frequência da doença. Quanto mais ácido estiver na cavidade oral, maior será a perda de estrutura (Cengiz et al., 2009).

Etiologia

A erosão começa a desmineralizar camadas superficiais de esmalte e eventual perda de estrutura dentária. Qualquer ácido com um pH abaixo do pH do esmalte dentário, que é de 5,5 e pode dissolver cristais de hidroxiapatite do esmalte. O pH do estômago é de cerca de 2, porque o ácido hidrocloreico tem um elevado potencial de erosão dentária (Di Fede et al., 2008).

Há mais fatores que contribuem para a erosão do esmalte. A cavidade oral tem um pH de aproximadamente 7,2. O processo de erosão começa quando o pH atinge aproximadamente 5,5, mas pode variar com a presença de íons de cálcio e fosfato na saliva (Gudmundsson, Kristleifsson, Theodors, & Holbrook, 1995).

Como já foi descrito, a erosão dentária pode ser causada por fatores extrínsecos, como ingestão de alimentos, nomeadamente ácidos, que está constantemente em contacto com a estrutura dos dentes ou fatores intrínsecos. Um exemplo comum de fator extrínseco é aquando da mastigação de frutas cítricas ou doces que podem danificar os dentes. As superfícies palatinas dos dentes anteriores superiores são a região mais afetada. O ácido cítrico é mais prejudicial à estrutura dentária do que outros ácidos devido às suas propriedades ácidas e, além do efeito de sua acidez, este forma um complexo de citrato de cálcio, que a maioria dos outros ácidos não fazem (Gragg, Hudepohl, Baker, & Marshall, 1998).

A bulimia é um fator intrínseco que consiste na perda de esmalte, principalmente das superfícies palatinas dos dentes anteriores superiores. Em casos graves, as superfícies

buciais dos dentes mandibulares posteriores (Rytömaa, Järvinen, Kanerva, & Heinonen, 1998).



Figura 21: Adaptado de: superfície palatina dos dentes anteriores maxilares de um paciente bulímico com esmalte dissolvido devido à erosão (Daley & Armstrong, 2007).

As causas intrínsecas da erosão dentária incluem bulimia, refluxo ou refluxo voluntário, regurgitação subclínica devido a gastrite crônica associada ao alcoolismo, xerostomia, síndrome de má absorção, vômito crônico (Barron et al., 2003).

Neste artigo, de Schroeder e colaboradores, eles reconheceram que fatores intrínsecos de erosão dentária também incluem saliva e sua capacidade tampão.

As diferentes causas de erosão dentária incluem doces, citrinos, refrigerantes, vinagre, mel, laranja, tomates, champanhe, vários medicamentos, higiene oral (Bartlett et al., 1997; Schroeder et al., 1995).

O ácido que causa em grande parte erosão dentária é proveniente da doença de refluxo gastro-esofágico. Os sintomas orais da doença gastro-esofágica são gosto amargo, síndrome da boca ardente, azia, dor de estômago, sensibilidade dentária e a perda de estrutura. Essa perda de estrutura irá causar uma redução da dimensão vertical e desfiguração estética (Lazarchik & Filler, 1997).

Aspeto clínico



Figura 22: Adaptado de: erosao dentaria, face vestibular (Barron et al., 2003).

Hábitos parafuncionais como o atrito podem contribuir para a perda da estrutura dentária que foi afetada pela desmineralização ácida (Khan, Young, & Daley, 1998; Vivienne Linnett & Seow, 2001).

(Bartlett et al., 1997), reconheceram que o ácido do refluxo ataca as superfícies palatinas dos dentes incisivos superiores primeiro, posteriormente, se a condição persistir, a erosão das superfícies oclusais dos dentes posteriores em ambos os arcos e as superfícies labial ou bucal resultam de um período prolongado de refluxo ácido (Farrokhi & Vaezi, 2007).

Li W e colaboradores, fizeram um estudo transversal para encontrar a prevalência de erosão dentária em indivíduos com DRGE. Este estudo foi feito para avaliar a associação entre DRGE e erosão dentária. Descobriram que a DRGE e erosão dentária está positivamente correlacionada e que o consumo de bebidas gaseificadas pode aumentar tanto a DRGE como a erosão dentária (Li, Liu, Chen, Wang, & Zhang, 2017).

As causas intrínsecas da erosão dentária incluem bulimia, refluxo ou refluxo voluntário, regurgitação devido a gastrite crônica associada ao alcoolismo, xerostomia, síndrome de má absorção, vômito crônico (Barron et al., 2003).



Figura 23: Adaptado de: erosão da face palatina (Silva et al., 2001).

2.11.3 Diagnostico diferencial

A erosão dentária pode, contudo, ser confundida com três outros sintomas.

Abrasão

É o resultado de forças mecânicas, que envolvem substâncias estranhas ou objetos, tais como a escovagem excessiva, pastas dentífricas que contêm substâncias abrasivas, piercings ou maus hábitos de higiene oral. As consequências deste processo podem ser difusas ou localizadas dependendo do impacto (Addy & Shellis, 2006).

Os *Wedge-shaped defects* e a mastigação (que significa desgaste da mastigação dos alimentos) são também uma forma de abrasão. A perda de material é geralmente sobre as superfícies incisais ou oclusais e dependem da abrasividade e da dieta da pessoa (Addy & Shellis, 2006).

Atrição

É o resultado da perda física de tecido pela ação de dentes antagônicos sem substâncias estranhas envolvidas. As características desse desgaste são facetas planas com margens afiadas (Addy & Shellis, 2006; Ganss & Lussi, 2006).

Abfração

Um resultado físico de tensão ou stress na região cimento-esmalte, provocando microfraturas nessa região. *Wedge-shaped defects* também são considerados uma forma de abfração (Ganss & Lussi, 2006).



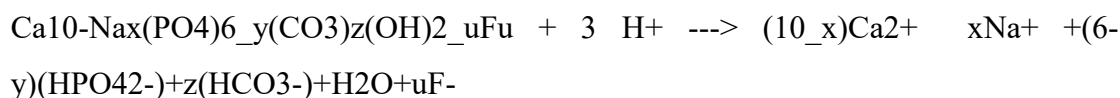
Figura 24: Adaptado de: abfração dentária

<http://www.studiodentaire.com/conditions/fr/abfraction.php>

A erosão é diferente dos outros porque na erosão as substâncias que afetam os dentes são substâncias químicas. Estas substâncias podem ser intrínsecas ou extrínsecas e são normalmente causadas por ácidos ou agentes quelantes. As características da erosão passam por uma perda e desgaste químico da estrutura superficial, aparência fundida nas superfícies oclusal/incisal e concavidades na junção cimento-esmalte (Ganss & Lussi, 2006).

A erosão dentária pode ser definida como uma dissolução do dente por ácidos. A erosão química dos dentes ocorre a partir do íon de hidrogénio derivado de ácidos fracos, fortes ou por aniões que podem ligar ou quebrar o cálcio nos dentes. Isto é conhecido como agentes *chealting*. A maior parte do tempo, a erosão está presente com ácidos fracos. É raro ter ácidos fortes na boca. Um exemplo de um ácido fraco é os ácidos cítricos, este ácido pode produzir três íões H^+ de cada molécula. O íon de

hidrogénio pode atacar o dente e dissolver os seus cristais quando combinando com o ião carbonato ou o ião fosfato (Addy & Shellis, 2006; Featherstone & Lussi, 2006).



Erosão Dentária



Figura 25: Erosão dentária Cortesia do Professor Ana Vieira

2.11.4 Consequências

A erosão, tal como todas as outras doenças tem consequências a vários níveis tais como das membranas mucosas da cavidade oral, dos dentes e da estética facial.

Complicações dentárias da erosão

A erosão dentária pode causar muitos problemas, tais como a redução da dimensão vertical, devido à perda de estrutura dentária dos dentes. Esta perda da dimensão vertical vai afetar a estética facial. Outro problema da erosão dentária é a sensibilidade da dentina. Esta sensibilidade mudará a maneira como o indivíduo come e vai potenciar uma mudança na sua dieta. Se a erosão é rápida e progressiva, a sensibilidade será maior. Caso a erosão atue em crianças com dentes imaturos ou com grande câmara pulpar maior será o nível de sensibilidade. Esta situação pode ainda

levar a que ocorra uma exposição da polpa e pulpíte (Vivienne Linnett & Seow, 2001).



Figura 26: Adaptado de: diminuição da dimensão vertical por causa do redução do esmalte (Jaeggi, Grüniger, & Lussi, 2006).

Cáries

A cárie dentária progride quando a desmineralização e remineralização é interrompida. Durante o dia, o esmalte desmineraliza e remineraliza por causa do ácido e das bactérias localizadas na cavidade oral. Um estudo realizado pela Simpolean et Al, demonstrou que não havia uma diferença significativa entre DRGE e o grupo de controlo, tendo em conta a frequência das cáries dentárias. Eles descobriram um aumento no número de erosões dentárias e esta erosão não tratada pode levar a cáries dentárias ou perda dos dentes afetados (Sîmpălean et al., 2015).

A cárie é provocada pela degradação bacteriana de açúcares na placa dentária. Na cárie dentária a face interproximal e oclusal são mais frequentemente afetadas (Schroeder et al., 1995).

Num estudo realizado por Ersin et al., (2006), em que tanto no grupo DRGE como no grupo de controlo, a evolução do número de cáries era semelhante, não havendo qualquer diferença. A única diferença significativa foi encontrada no número de

dentes cariados, ausentes ou preenchidos entre os dois grupos (Ersin et al., 2006; V Linnett et al., 2002).

Munoz et al., (2003) compararam os índices CPO em um grupo DRGE e um controlo e verificaram que há uma diferença estatística na cárie dentária entre os dois grupos

Baron et al, também afirmaram que a erosão dentária não tratada em pacientes com RGE pode aumentar a prevalência de cáries dentárias (Barron et al., 2003).

3 - Discussão

Relativamente a DRGE, é muito importante que, todos os estudos e investigações relacionadas com a doença, se baseiem num diagnóstico que tenha em conta factos publicados anteriormente baseados em métodos irrefutáveis (Farrokhi & Vaezi, 2007).

El-Serag et al., (2014) afirma que um questionário específico que tenha em conta as manifestações específicas é tão objetivo e fidedigno como a realização de uma endoscopia ou medições de pH num período de 24 horas

A manifestação oral mais relatada e associada a DRGE é a erosão dentária. (Schroeder et al., 1995) utilizou a monitorização dos valores de pH num período de 24 horas em pacientes com erosão dentária, observando que 83% dos mesmos apresentavam níveis anormais de pH e de refluxo. Demonstrou, também, que aproximadamente 40% dos pacientes com comprovado refluxo apresentaram, previamente, lesões de etiologia desconhecida, compatíveis com erosão dentária. Um estudo demonstra que indivíduos com DRGE queixaram-se mais de sensibilidade dentária (45,1%), erosões dentárias (57,7%) e hemorragias ao escovar (71,8%) em relação ao grupo de controlo (Sîmpălean et al., 2015).

Uma alimentação equilibrada e adaptada é muito importante para a prevenção e tratamento da DRGE. Estudos comprovam que uma dieta rica em sal, picante, gordura e álcool são factores de risco que podem agravar significativamente os efeitos da doença gastro esofágica. Segundo K. Jung et al. 2016, há um aumento da doença do refluxo gastro esofágico com refeições com alto teor de gordura, como alimentos picantes, chocolate, hortelã e citrinos (K. Jung et al., 2016).

Romero et al., (1997) afirma que apesar de o álcool não ser um fator de risco, ele tem a capacidade de prolongar a depuração de ácidos RGE (Bartlett et al., 1997).

Tabaco é considerado um dos factores de risco mais significativos a ter em conta na prevenção do tratamento da DRGE. Vários autores afirmam que fumar aumenta o risco de azia e DRGE. Azia é uma sensação dolorosa, como uma queimadura no peito causada pelo refluxo ou a volta do conteúdo do estômago para o esôfago. O fumo enfraquece o esfíncter inferior do esôfago, um músculo entre o esôfago e estômago que previne a volta do conteúdo estomacal para o esôfago. (Romero et al., 1997), afirma que o consumo do tabaco é um dos principais factores de risco para a DRGE. O tabaco tem um efeito negativo sobre o refluxo gastro-esofágico, afecta e faz o relaxamento do esfíncter esofágico inferior. Ela também afeta o movimento e liberação esofágica peristal devido a hipossalivação, por isso, é mais difícil de devolver o ácido do esôfago para o estomago (Cengiz et al., 2009).

Dickman et al., (2007) abordam os factores psicossociais e referem uma forte relação entre os sintomas de RGE e distúrbios do sono (Young Sun et al., 2016)

Factores como a idade e o período de trabalho podem ser considerados como fatores de risco do RGE, o que sugere que os fatores psicossociais têm uma forte influência sobre a DRGE (Jang et al., 2016)

Alguns autores referem que a *H. pylori* na fisiopatologia de algumas doenças do tracto digestivo alto está actualmente bem definida. Existem, no entanto, outras condições em que há relação das patologias com estes microorganismo não se encontram devidamente esclarecidas. A indicação para erradicar o *H. pylori* deve ser considerada em diferentes condições clínicas (Befrits et al., 2000)

Quanto à papilomatose, sabe-se que além do papiloma vírus, outras infeções foram encontradas no esôfago, como o herpes simplex e citomegalovírus, mas até agora não há evidência científica de que haja relação com o cancro do esôfago (Sandvik et al., 1996; Syrjänen, 2002).

Young et al., (1987) analisaram os efeitos de agentes stressantes ambientais e psicológicos nas contrações peristálticas esofágicas de voluntários saudáveis. Induziram um estado de stress através de três diferentes mecanismos laboratoriais e observaram uma curta ascensão da pressão ao nível do esfíncter esofágico inferior, seguido por relaxamento e mudanças na motilidade esofágica.

Contudo, não está comprovada a ação a longo prazo destes agentes que levam ao stress. Para além disso, estes estudos induziram uma condição de stress laboratorialmente, não havendo confirmação de que a hipótese testada se verifique aquando de eventos reais experienciados por estes pacientes no seu dia-a-dia.

4 - Conclusão

O médico dentista desempenha um papel importante no diagnóstico do refluxo gastro esofágico. Antes de qualquer reabilitação oral, é necessário lidar e tratar a doença. O tratamento da erosão dentária resultante do refluxo gastro esofágico deve ter uma abordagem multidisciplinar, com a ajuda de várias especialidades tais como a dentária e a gastroenterologia.

O refluxo gastro esofágico é uma doença relativamente comum e benigna. É mais frequente e muitas vezes encontrado em crianças que são mais sensíveis a este tipo de doença. Existem sinais típicos e que são mais frequentes, tais como a disfagia ou a regurgitação e existem ainda sinais atípicos que são menos comuns, mas em alguns casos estes sinais podem ser mais graves, tais como as doenças do trato respiratório. No entanto, existem complicações provenientes da doença do refluxo gastro esofágico, tais como a estenose péptica que pode potenciar uma esofagite péptica grave. É importante por isso, monitorizar a idade e o sexo de uma pessoa e para evitar possíveis complicações do refluxo gastro esofágico é necessário existir uma boa higiene oral, assim como, um estilo de vida e uma alimentação saudáveis.

Os tratamentos médicos são igualmente possíveis para combater as complicações da doença do refluxo gastro esofágico, sendo que os tratamentos dentários são complementares ao tratamento médico. Como último recurso, existem ainda os meios cirúrgicos a fim de erradicar o refluxo e a esofagite.

5 - Perspectivas Futura

É fundamental que no futuro hajam estudos que controlem e ajudem a prevenir os principais fatores de risco da DRGE, como a dieta e os hábitos alimentares, estilo de vida, bem como a infecção por *H. pylori* (Ha et al., 2016)

A nova geração de tecnologias permite uma avaliação mais precisa na prevenção e diagnóstico desta doença, o seu uso crescente poderá abrir novas ideologias acerca da fisiopatologia da DRGE (Torresan et al., 2016).

A análise da expressão destes oncogenes virais deve ser o foco principal da pesquisa de HPV na carcinogênese esofágica (Syrjänen, 2002).

No futuro, os fatores psicossociais da DRGE devem ser examinados juntamente com abordagens médicas, de maneira a garantir a melhor opção terapêutica (Jang et al., 2016).

É necessário mais estudos para determinar o papel do estrogênio na patogênese da EAC. O reconhecimento diferencial de doenças e cuidados médicos para o gênero devem ser levados em consideração na prevenção da DRGE (Young Sun et al., 2016)

Mais estudos são necessários para determinar o papel do estrogênio na patogênese da ACE. Os exames longitudinais futuros da DRGE devem explorar a progressão da erosão dentária no contexto de fatores alimentares e DRGE. O reconhecimento diferencial de doenças e cuidados médicos para sexo e gênero são levados em consideração (Li et al., 2017).

Um consenso conjunto sobre o treino respiratório seria desejável para encorajar ensaios multicêntricos randomizados para confirmar a eficácia desse tratamento não farmacológico de DRGE (Casale et al., 2016).

A identificação do papel crucial do meio endócrino relacionado ao estrogênio na DRGE poderia contribuir para estabelecer estratificação de risco para ACE e um programa de vigilância com endoscopia para pacientes EB, cuja utilidade ainda não foi validada. Além disso, a elucidação deste mecanismo poderia levar a novas estratégias terapêuticas que poderiam substituir os medicamentos convencionais supressores de ácido, que não conseguiram prevenir completamente a carcinogênese esofágica causada pela DRGE (Asanuma et al., 2016).

A etiologia da lesão ainda não foi definida mas a infecção do vírus do papiloma humano (HPV), bem como a irritação crônica da mucosa, foram implicadas. Pesquisas adicionais serão necessárias para entender melhor a etiologia desta condição, bem como determinar o tratamento mais definitivo para doenças extensivas (Corredine, Bortniker, & Birk, 2016).

6 - Bibliografia

- Addy, M., & Shellis, R. P. (2006). Interaction between attrition, abrasion and erosion in tooth wear whitford. In A. Lussi (Ed.), *Dental Erosion from diagnostic to therapy* (Karger AG, pp. 17–31). Retrieved from <http://www.albadr.org/www/pdf/library/658.pdf>
- Al Dulaimi, D. (2014). Recent advances in oesophageal diseases. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 7(3), 186–188. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25120902> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4129572>
- Ali, D. A., Brown, R. S., Rodriguez, L. O., Moody, E. L., Nasr, M. F., DA, A., ... MF, N. (2002). Dental erosion caused by silent gastroesophageal reflux disease. *J Am Dent Assoc*, 133(6), 734–739. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2002.0269>
- Anderson, L. A., Johnston, B. T., Watson, R. G. P., Murphy, S. J., Ferguson, H. R., Comber, H., ... Murray, L. J. (2006). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the esophageal inflammation-metaplasia-adenocarcinoma sequence. *Cancer Research*, 66(9), 4975–4982. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4253>
- Asanuma, K., Iijima, K., & Shimosegawa, T. (2016). Gender difference in gastro-esophageal reflux diseases. *World Journal of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i5.1800>
- Asim Syed, I. A., & Abbas Naqvi, S. H. (2016). Proton pump inhibitors use; beware of side-effects. *JPM. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 66(10), 1314–1318. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27686311>
- Aziz, Q., Fass, R., Gyawali, C. P., Miwa, H., Pandolfino, J. E., & Zerbib, F. (2016). Esophageal disorders. *Gastroenterology*, 150(6), 1368–1379. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>
- Barron, R. P., Carmichael, R. P., Marcon, M. A., & Sándor, G. K. B. (2003). Dental erosion in gastroesophageal reflux disease. *Journal (Canadian Dental Association)*, 69(2), 84–89. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4808795>
- Bartlett, D. w., Evans, D. f., & Smith, B. g. n. (1997). Oral regurgitation after reflux provoking meals: a possible cause of dental erosion? *Journal of Oral Rehabilitation*, 24(2), 102–108. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.1997.tb00302.x>
- Befrits, R., Sjöstedt, S., Ödman, B., Sörngård, H., & Lindberg, G. (2000). Curing helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter*, 5(4), 202–205. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5378.2000.00031.x>

- Belli, W. a., & Marquis, R. E. (1991). Adaptation of Streptococcus mutans and Enterococcus hirae to acid stress in Adaptation of Streptococcus mutans and Enterococcus hirae to Acid Stress in Continuous Culture. *Applied and Environmental Microbiology*, 57(4), 1134–1138. <https://doi.org/182857>
- Buscail, P. L. (2007). Symptomatologie atypique: douleur thoracique, laryngite, asthme peuvent-ils être la conséquence du RGO? *Forum Medical de Rangueil*, 1–3. Retrieved from http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/090924145813.pdf
- Casale, M., Sabatino, L., Moffa, A., Capuano, F., Luccarelli, V., Vitali, M., ... Salvinelli, F. (2016). Breathing training on lower esophageal sphincter as a complementary treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD): a systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(21), 4547–4552. Retrieved from [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Breathing+training+on+lower+esophageal+sphincter+as+a+complementary+treatment+of+gastroesophageal+reflux+disease+\(GERD\)%3A+a+systematic+review](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Breathing+training+on+lower+esophageal+sphincter+as+a+complementary+treatment+of+gastroesophageal+reflux+disease+(GERD)%3A+a+systematic+review)
- Celasin, H., Genc, V., Celik, S. U., & Turkcapar, A. G. (2017). Laparoscopic revision surgery for gastroesophageal reflux disease. *Medicine*, 96(1), 1–4. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005779>
- Cengiz, S., Cengiz, M. inanç, & Saraç, Y. S. (2009). Dental erosion caused by gastroesophageal reflux disease: a case report. *Cases Journal*, 2(1), 1–6. <https://doi.org/10.4076/1757-1626-2-8018>
- Chow, W. H., Finkle, W. D., McLaughlin, J. K., Frankl, H., Ziel, H. K., & Fraumeni, J. F. (1995). The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *Jama*, 274(6), 474–7. <https://doi.org/10.1097/00042737-199510000-00029>
- Corredine, T. J., Bortniker, E., & Birk, J. (2016). A Rare Cause of Dysphagia: Squamous Papillomatosis of the Esophagus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(3), 21–22. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.09.024>
- Da Silva, De Sa, C. C., Pascual-Vaca, O., De Souza Fontes, L. H., Herbella Fernandes, F. A. M., Dib, R. A., ... Navarro-Rodriguez, T. (2013). Increase of lower esophageal sphincter pressure after osteopathic intervention on the diaphragm in patients with gastroesophageal reflux. *Diseases of the Esophagus*, 26(5), 451–456. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2012.01372.x>
- Daley, T. D., & Armstrong, J. E. (2007). Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 21(4), 241–4. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2657699&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Dennish, G. W., & Castell, D. O. (1971). Inhibitory effect of smoking on the lower

- esophageal sphincter. *New England Journal of Medicine*, 284(20), 1136–1137. <https://doi.org/10.1056/NEJM197105202842007>
- Des Varannes, S. B., Sacher-Huvelin, S., Vavasseur, F., Masliah, C., Le Rhun, M., Aygalenq, P., ... Galmiche, J. P. (2006). Rabeprazole test for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease: results of a study in a primary care setting. *World J Gastroenterol*, 12(16), 2569–2573. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16688803> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4087990/pdf/wjg-12-2569.pdf>
- Di Fede, O., Di Liberto, C., Occhipinti, G., Vigneri, S., Lo Russo, L., Fedele, S., ... Campisi, G. (2008). Oral manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a single-center case-control study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 37(6), 336–340. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00646.x>
- Dickman, R., Green, C., Fass, S. S., Quan, S. F., Dekel, R., Risner-Adler, S., & Fass, R. (2007). Relationships between sleep quality and pH monitoring findings in persons with gastroesophageal reflux disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3(5), 505–513. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1978337/>
- Edebo, A., Vieth, M., Tam, W., Bruno, M., Van Berkel, A.-M., Stolte, M., ... Lundell, L. (2007). Circumferential and axial distribution of esophageal mucosal damage in reflux disease. *Diseases of the Esophagus*, 20(3), 232–238. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2007.00678.x>
- El-Serag, H. B., Sweet, S., Winchester, C. C., & Dent, J. (2014). Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 63(6), 871–880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>
- Ersin, N. K., Oncag, O., Tumgor, G., Aydogdu, S., & Hilmioglu, S. (2006). Oral and dental manifestations of gastroesophageal reflux disease in children: a preliminary study. *Pediatric Dentistry*, 28(3), 279–284. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oral+and+Dental+Manifestations+of+Gastroesophageal+Reflux+Disease+in+Children%3A+A+Preliminary+Study>
- Farrokhi, F., & Vaezi, M. (2007). Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Oral Diseases*, 13(4), 349–359. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01380.x>
- Fattorusso, V., & Ritter, O. (1994). Vandemecum clinique du diagnostique au traitement. In Masson (Ed.), *Vandecum clinique* (13th ed., pp. 952–953).
- Featherstone, J. D. B., & Lussi, A. (2006). Understanding the chemistry of dental erosion. In *Dental Erosion from diagnostic to therapy whitford* (Karger AG, pp. 66–76). Retrieved from <http://www.albadr.org/www/pdf/library/658.pdf>
- Galmiche, J. P., Adler, M., Bergmann, J. F., Bretagne, J. F., Celicout, B., & Fagniez, P. L. (1999). *Reflux gastro-oesophagien de l'adulte : diagnostic et traitement*

- (gastroente, Vol. 23). <https://doi.org/GCB-02-1999-23-1-0399-8320-101019-EVT58>
- Galmiche, J. P., Clouse, R. E., Bálint, A., Cook, I. J., Kahrilas, P. J., Paterson, W. G., & Smout, A. J. P. M. (2006). Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*, 130(5), 1459–1465. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.08.060>
- Ganss, C., & Lussi, A. (2006). Diagnosis of erosive tooth wear. In *Dental Erosion from diagnostic to therapy whitford* (Karger AG, pp. 32–43). Retrieved from <http://www.albadr.org/www/pdf/library/658.pdf>
- Gordon, C., Kang, J. Y., Neild, P. J., & Maxwell, J. D. (2004). Review article: The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 20(7), 719–732. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02149.x>
- Gore, R., & Levine, M. (2015). *Textbook of Gastrointestinal Radiology*. (Elsevier, Ed.) (4th ed.).
- Gragg, P. P., Hudepohl, N. C., Baker, B. R., & Marshall, M. V. (1998). Dental erosion associated with the use of imported, low-pH snacks. *Texas Dental Journal*, 115(3), 7–13. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=dental+erosion+associated+with+the+use+of++imported>
- Gudmundsson, K., Kristleifsson, G., Theodors, A., & Holbrook, W. P. (1995). Tooth erosion, gastroesophageal reflux, and salivary buffer capacity. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 79(2), 185–9. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(05\)80280-X](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(05)80280-X)
- Ha, J. O., Lee, T. H., Lee, C. W., Park, J. Y., Choi, S. H., Park, H. S., ... Kang, Y. W. (2016). Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*, 40(4), 297–307. <https://doi.org/10.4093/dmj.2016.40.4.297>
- Hiatt, J. L., & Gartner, L. P. (2011). Digestive system : alimentary canal. In L. P. Hiatt, James L; Gartner (Ed.), *Conscise histology* (1st ed., pp. 238–242). Saunders elsevier.
- Holbrook, W. P., Furuholm, J., Gudmundsson, K., Theodórs, A., & Meurman, J. H. (2009). Gastric reflux is a significant causative factor of tooth erosion. *Journal of Dental Research*, 88(5), 422–426. <https://doi.org/10.1177/0022034509336530>
- Isaac, A., Kostiuk, M., Zhang, H., Lindsay, C., Makki, F., O'Connell, D. A., ... Biron, V. L. (2017). Ultrasensitive detection of oncogenic human papillomavirus in oropharyngeal tissue swabs. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 46(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40463-016-0177-8>
- Jang, S.-H., Ryu, H.-S., Choi, S.-C., & Lee, S.-Y. (2016). Psychological factors influence the gastroesophageal reflux disease (GERD) and their effect on quality

- of life among firefighters in South Korea. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 22(4), 315–320. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12330>
- Jian, R., Modiglian, R., Lémann, M., Marteau, P., Bouhnik, Y., & Panis, Y. (2001). *Hépto-gastro-enterologie* (ellipses). Retrieved from http://www.editions-ellipses.fr/product_info.php?cPath=656_456_459_469&products_id=3119
- Jiang, S., & Dong, Y. (2017, March). Human papillomavirus and oral squamous cell carcinoma: A review of HPV-positive oral squamous cell carcinoma and possible strategies for future. *Current Problems in Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2017.02.006>
- Jung, H.-K. (2011). Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: A systematic review. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 17(1), 14–27. <https://doi.org/10.5056/jnm.2011.17.1.14>
- Jung, K., Choe, W., Joo, K., Kim, H. J., Lee, J., Kim, J. H., ... Bak, Y.-T. (2016). Foods inducing typical gastroesophageal reflux disease symptoms in Korea. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 1–21. <https://doi.org/crossref>
- Khan, F., Young, W. G., & Daley, T. J. (1998). Dental erosion and bruxism. A tooth wear analysis from south east Queensland. *Australian Dental Journal*, 43(2), 117–127. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1998.tb06100.x>
- Kim, K. J., & Lee, B. S. (2017). Central obesity as a risk factor for non-erosive reflux disease. *Yonsei Medical Journal*, 58(4), 743. <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.4.743>
- Lazarchik, D. A., & Filler, S. J. (1997). Effects of gastroesophageal reflux on the oral cavity. *The American Journal of Medicine*, 103(5), 107S–113S. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00334-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00334-3)
- Li, W., Liu, J., Chen, S., Wang, Y., & Zhang, Z. (2017). Prevalence of dental erosion among people with gastroesophageal reflux disease in China. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 117(1), 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2016.04.029>
- Linnett, V., Seow, W., Connor, F., & Shepherd, R. (2002). Oral health of children with gastro-esophageal reflux disease: A controlled study. *Australian Dental Journal*, 47(2), 156–162. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2002.tb00321.x>
- Linnett, V., & Seow, W. K. (2001). Dental erosion in children: a literature review. *Pediatric Dentistry*, 23(1), 37–43. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01255.x>
- Lluch, I., Ascaso, J. F., Mora, F., Minguez, M., Peña, A., Hernandez, A., & Benages, A. (1999). Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *The American Journal of Gastroenterology*, 94(4), 919–24. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.987_j.x

- Lurje, G., Vallbohmer, D., Collet, P. H., Xi, H., Baldus, S. E., Brabender, J., ... Schneider, P. M. (2007). COX-2 mRNA expression is significantly increased in acid-exposed compared to nonexposed squamous epithelium in gastroesophageal reflux disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 11(9), 1105–1111. <https://doi.org/10.1007/s11605-007-0210-3>
- Lussi, A. (2006). *Dental erosion from diagnosis to therapy. monographs in oral science* (Vol. 20). <https://doi.org/10.1016/j.denabs.2009.12.015>
- Martinek, J., Akiyama, J., Vackova, Z., Furnari, M., Savarino, E., Weijs, T. J., ... Triadafilopoulos, G. (2016). Current treatment options for esophageal diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1381(1), 139–151. <https://doi.org/10.1111/nyas.13146>
- McColl, K. E. L. (2005). When saliva meets acid: chemical warfare at the oesophagogastric junction. *Gut*, 54(1), 1–3. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.047126>
- Meng, L. N., Chen, S., Chen, J. D. Z., Jin, H. F., & Lu, B. (2016). Effects of transcutaneous electrical acustimulation on refractory gastroesophageal reflux disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2016/8246171>
- Mescher, A. L. (2013). Digestive tract. In mcgraw (Ed.), *Junqueira's basic histology text & atlas* (13th ed., pp. 289–309).
- Molkhou, P. (2005). Reflux gastro-œsophagien chez l'enfant (Gastroesophageal reflux in children). *EMC - Pédiatrie*, 2(2), 196–209. <https://doi.org/10.1016/j.emcped.2005.03.002>
- Munoz, J. ., Herreros, B., Sanchiz, V., Amoros, C., Hernandez, V., Pascual, I., ... Benages, A. (2003). Dental and periodontal lesions in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Digestive and Liver Disease*, 35(7), 461–467. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(03\)00215-9](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(03)00215-9)
- Oh, J. H. (2016). Gastroesophageal reflux disease: recent advances and its association with sleep. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1380(1), 195–203. <https://doi.org/10.1111/nyas.13143>
- Parasa, S., & Sharma, P. (2013). Complications of gastro-oesophageal reflux disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 27(3), 433–442. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.07.002>
- Rieder, F., Biancani, P., Harnett, K., Yerian, L., & Falk, G. W. (2010). Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease : impact on esophageal motility , fibrosis , and carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 298, 571–581. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00454.2009>.
- Robaszkiewicz, M., Giroux, M.-A., & Nousbaum, J.-B. (2000). *Douleurs thoraciques*

- pseudo-angineuses : physiopathologie, démarche diagnostique et traitement. Gastroentérologie clinique & biologique* 2000 (Masson, Vol. 24). Retrieved from <http://www.em-consulte.com/en/module/displayarticle/article/98537/impression/vue3>
- Romero, Y., Cameron, A. J., Locke, G. R., Schaid, D. J., Slezak, J. M., Branch, C. D., & Melton, L. J. (1997). Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 113, 1449–1456. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1053/gast.1997.v113.pm9352846>
- Rubenstein, J. H., Inadomi, J. M., Scheiman, J., Schoenfeld, P., Appelman, H., Zhang, M., ... Kao, J. Y. (2014). Association between helicobacter pylori and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(2), 239–245. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.029>
- Rytömaa, I., Järvinen, V., Kanerva, R., & Heinonen, O. P. (1998). Bulimia and tooth erosion. *Acta Odontologica Scandinavica*, 56(1), 36–40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9537733>
- Sandvik, A. K., Aase, S., Kveberg, K. H., Dalen, A., Folvik, M., & Naess, O. (1996). Papillomatosis of the esophagus. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 22(1), 35–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8776093>
- Savarino, E., de Bortoli, N., De Cassan, C., Della Coletta, M., Bartolo, O., Furnari, M., ... Savarino, V. (2017). The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review. *Diseases of the Esophagus*, 30, 1–9. <https://doi.org/10.1111/dote.12511>
- Scheuenke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. (2010). Atlas d'anatomie. In L. . Gilroy, A.M; Macpherson, B.R; Ross (Ed.) (Maloine).
- Schoeman, M. N., Tippet, M. D., Akkermans, L. M. A., Dent, J., & Holloway, R. H. (1995). Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology*, 108(1), 83–91. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90011-X](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90011-X)
- Schroeder, P. L., Filler, S. J., Ramirez, B., Lazarchik, D. A., Vaezi, M. F., & Richter, J. E. (1995). Dental erosion and acid reflux disease. *Annals of Internal Medicine*, 122(11), 809–815. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7741364>
- Schütze, K., Hentschel, E., Dragosics, B., & Hirschl, A. M. (1995). Helicobacter pylori reinfection with identical organisms: transmission by the patients' spouses. *Gut*, 36(6), 831–833. <https://doi.org/10.1136/GUT.36.6.831>
- Silva, M. A. G. S., Damante, J. H., Stipp, A. C. M., Tolentino, M. M., Carlotto, P. R., & Fleury, R. N. (2001). Gastroesophageal reflux disease: New oral findings. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and*

- Endodontology*, 91(3), 301–310. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.111139>
- Sîmpălean, D., Dana, G., Petrișor, M., Mărușteri, M., Bacărea, V., & Simona, B. (2015). The frequency of dental caries in adult patients with gastroesophageal reflux disease. *Acta Medica Marisiensis*, 61(2), 124–127. <https://doi.org/10.1515/amma-2015-0036>
- Stanciu, C., & Bennett, J. R. (1972). Smoking and gastro-oesophageal reflux. *British Medical Journal*, 3, 793–795. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1786330/>
- Surdea-Blaga, T., Bancila, I., Dobru, D., Drug, V., Fratila, O., Goldis, A., ... Dumitrascu, D. L. (2016). Mucosal protective compounds in the treatment of gastroesophageal reflux disease. A position paper based on evidence of the Romanian society of neurogastroenterology. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 25(4), 537–546. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.254.dea>
- Syrjänen, K. J. (2002). HPV infections and oesophageal cancer. *Journal of Clinical Pathology*, 55(10), 721–8. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.10.721>
- Thompson, H. (1992). The alimentary system. In McGee (Ed.), *Oxford textbook of pathology* (volume 2a, pp. 1133–1149).
- Torresan, F., Mandolesi, D., Ioannou, A., Nicoletti, S., Eusebi, L. H., & Bazzoli, F. (2016). A new mechanism of gastroesophageal reflux in hiatal hernia documented by high-resolution impedance manometry: a case report. *Annals of Gastroenterology*, 29(4), 548–550. <https://doi.org/10.20524/aog.2016.0055>
- Vakil, N., van Zanten, S. V., Kahrilas, P., Dent, J., & Jones, R. (2006). The montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(8), 1900–1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
- Vesper, B. J., Altman, K. W., Elseth, K. M., Haines, G. K., Pavlova, S. I., Tao, L., ... Radosevich, J. A. (2008). Gastroesophageal reflux disease (GERD): Is there more to the story? *ChemMedChem*, 3(4), 552–559. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700176>
- Xiao-Meng, S., Jia-Cheng, T., Ying, Z., & Lin, L. (2015). Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 21(10), 3085–3092. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i10.3085>
- Yang, C. S., Chen, X., & Tu, S. (2016). Etiology and prevention of esophageal cancer. *Gastrointestinal Tumors*, 3(1), 3–16. <https://doi.org/10.1159/000443155>
- Young, L. D., Richter, J. E., Anderson, K. O., Bradley, L. A., Katz, P. O., McElveen, L., ... Snyders, R. M. (1987). The effects of psychological and environmental stressors on peristaltic esophageal contractions in healthy volunteers. *Psychophysiology*, 24(2), 132–141. <https://doi.org/10.1111/j.1469->

8986.1987.tb00265.x

Young Sun, K., Nayoung, K., & Gwang Ha, K. (2016). Sex and gender differences in gastroesophageal reflux disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 22(4), 575–588. <https://doi.org/10.5056/jnm16138>